

**Medikamentöse Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase
durch den sGC Stimulator BAY 63-2521 zur Behandlung der
pulmonalarteriellen Hypertonie**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von Bölkow, Désirée
aus Frankfurt am Main**

Gießen 2010

**Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik und Poliklinik II
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen
Direktor: Professor Dr. med. Werner Seeger**

**Gutachter: Professor Dr. med. Werner Seeger
Gutachter: Professor Dr. med. Susanne Rohrbach
Tag der Disputation: 14.12.2010**

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungen	7
2.	Einleitung	11
2.1.	Definition und Pathogenese zur Entstehung von pulmonaler Hypertonie	12
2.2.	Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	15
2.3.	Klinische Symptome der pulmonalen Hypertonie	18
2.4.	Apparative Diagnostik der pulmonalen Hypertonie	18
3.	Physiologie und Pathophysiologie bei pulmonaler Hypertension	23
3.1.	Physiologische Regulation des pulmonalen Vasotonus	23
3.2.	Vaskuläres Remodeling bei pulmonaler Hypertonie	24
4.	Physiologie des sGC-Systems	27
4.1.	Aufbau und Struktur der löslichen Guanylatzyklase	27
4.2.	NO-sGC-cGMP Signaltransduktion und ihre Effekte	29
4.3.	Pathophysiologische Rolle der löslichen Guanylatzyklase	32
5.	Medikamentöse Therapie pulmonaler Hypertonie	35
5.1.	Selektive pulmonale Vasodilatation durch NO	40
5.2.	Selektive pulmonale Vasodilatation durch PDE-5 Inhibitoren	42
5.3.	Prostazyklin und seine Derivate	43
5.3.1.	Inhalatives Iloprost	43
5.3.2.	Intravenöses Prostazyklin	43
5.3.3.	Treprostinil	44
5.3.4.	Orales Beraprost	45
5.4.	Endothelinrezeptorantagonisten	45
6.	Neuer medikamentöser Therapieansatz: BAY 63-2521	48
6.1.	BAY 63-2521	48
6.2.	Form von BAY 63-2521	51
6.3.	Pharmakodynamik	53

6.3.1.	Pharmakodynamische Effekte von BAY 63-2521 in vitro	53
6.3.2.	Pharmakodynamische Effekte von BAY 63-2521 in vivo	53
6.3.3.	Pharmakodynamische Interaktionen	54
6.4.	Pharmakologie in vivo	55
6.5.	Pharmakokinetik	55
6.6.	Toxizität	56
7.	Material und Methoden	57
7.1.	Material	57
7.2.	Aufbau und Ablauf einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mit entsprechender pharmakologischer Testung	59
7.2.1.	Rechtsherzkatheteruntersuchung und Monitoring	59
7.2.2.	NO-Applikation	61
7.2.3.	BAY 63-2521-Applikation und Management	62
7.2.4.	MIGET	72
7.2.5.	Pharmakologische Katheteruntersuchung in der Vergleichsgruppe	73
7.3.	Patientenkollektive BAY 63-2521	76
7.3.1.	Studienphase A - Dosisfindung von BAY 63-2521	76
7.3.2.	Studienphase B - Einmaldosierung von BAY 63-2521	77
7.4.	Patientenkollektiv Vergleichsgruppe	79
7.5.	Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien von BAY 63-2521	81
7.6.	Statistische Auswertung	84
8.	Ergebnisse und Auswertung	86
8.1.	Hämodynamische Effekte von BAY 63-2521	86
8.1.1.	Häodynamik Studienphase A – Dosisfindung BAY 63-2521	86
8.1.1.1.	Studienphase A – 0,5 mg - 1 mg - 1 mg BAY 63-2521	86
8.1.1.2.	Studienphase A – 1 mg - 2 mg - 2 mg BAY 63-2521	91
8.1.1.3.	Studienphase A – Statistische Auswertung	94
8.1.2.	Häodynamik Studienphase B – Einmaldosierung BAY 63-2521	97
8.1.2.1.	Studienphase B – 2,5 mg BAY 63-2521	97
8.1.2.2.	Studienphase B – 1 mg BAY 63-2521	100
8.1.2.3.	Studienphase B – Statistische Auswertung	103

8.1.3.	Resümee: medikamentöse Sicherheit und Tolerabilität von BAY 63-2521	106
8.2.	Hämodynamische Effekte von inhalativem NO bei BAY 63-2521 Patienten	109
8.3.	Perfusions- und Ventilationsverhältnisse unter pharmakologischer Testung mit BAY 63-2521	109
8.4.	Effekte von inhalativem NO und Sildenafil auf die Hämodynamik in der Vergleichsgruppe	114
8.5.	Vergleichsgruppe – statistische Auswertung	117
9.	Zusammenfassung	119
10.	Summary	121
11.	Diskussion	123
12.	Anlage	137
	Anlage 1: Normwerte des systemischen und pulmonalen Kreislaufs	137
	Anlage 2: Hämodynamische Parameter - Berechnung aus Rechtsherz-katheteruntersuchungen	138
	Anlage 3: Blutgasanalyse	139
	Anlage 4: NYHA/WHO-Klassifikation des Funktionsstatus von Patienten mit pulmonaler Hypertonie (nach ESC Guidelines und Deutscher Gesellschaft für Pneumologie/DGP)	140
13.	Tabellenverzeichnis und Abbildungsverzeichnis	141
14.	Wissenschaftliche Literatur	144
15.	Literaturverzeichnis	145
16.	Erklärung	157
17.	Danksagung	158

18.	Lebenslauf	159
------------	-------------------	------------

1. Abkürzungen

A II	Angiotensin II
AC	Adenylatzyklase
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
AMV	Atemminutenvolumen
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ATP	Adenosintriphosphat
BMPR 2	bone morphogenetic protein type II receptor
BNP	brain natriuretisches Peptid
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CCB	Kalziumantagonist
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CHD	angeborener Herzfehler (congenital heart disease)
CI	Herzindex (cardiac index)
CO	Herzzeitvolumen (cardiac output)
CO ₂	Kohlendioxid
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CVD	Kollagenosen (connective tissue disease)
eNOS	endotheliale NO-Synthase (NOS III)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ET-1	Endothelin-1
FiO ₂	Sauerstoffanteil in der eingeatmeten Luft
Fe II	zweiwertiges Eisen (reduziert)
Fe III	dreiwertiges Eisen (oxidiert)
FPAH	familiäre pulmonal-arterielle Hypertonie

GC	Guanylatzyklase
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosintriphosphat
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
HR	Herzfrequenz
ICAM-1	intrazelluläres Adhäsionsmolekül Typ 1 (intracellular adhesion molecule type 1)
ICP	intrakranieller Druck
ILD	interstitielle Lungenerkrankung
iNOS	induzierbare NO-Synthase (NOS II)
IP	Prostazyklinrezeptor
iPAH	idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie
IPF	idiopathische Lungenfibrose
IR- Tabletten	immediate release Tabletten (sofortige Substanzfreisetzung)
i.v.	intravenös
MEAN	Arithmetischer Mittelwert
MIGET	multiple inerte Gas-Eliminationstechnik (multiple inert gas elimination technique)
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
MR-Tabletten	modified release Tabletten (modifizierte Substanzfreisetzung)
mSAP	mittlerer systemisch arterieller Druck
nNOS	neuronale NO-Synthase (NOS I)
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoff-Synthase
NYHA	New York Heart Association

O ₂	Sauerstoff
ODQ	1H-(1,2,4)oxadiazolo(4,3-α)quinoxalin-1-one
PA	Pulmonalarterie
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAF	Plättchen aktivierender Faktor
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	pulmonalarterieller Druck
PCH	pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PCWP	mittlerer pulmonalkapillärer Verschlussdruck (Wedge-Verschlussdruck)
PDE	Phosphodiesterase
pGC	transmembranäre Guanylatzyklase
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ (=Prostazyklin)
PH	pulmonale Hypertonie
PK	Proteinkinase
PKA	Proteinkinase A
PKG	Proteinkinase G
p.o.	per os, oral
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen
PvCO ₂	venöser Kohlendioxidpartialdruck
PvO ₂	venöser Sauerstoffpartialdruck
PVOD	pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	pulmonalarterieller Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance)
PVRi	pulmonalarterieller Gefäßwiderstandsindex (pulmonary vascular resistance index)
Q	Perfusion

SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SAP	systemisch arterieller Druck
SBP	systolischer Blutdruck
SEM	Standardfehler
sGC	lösliche Guanylatzyklase (soluble guanylate cyclase)
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SvO ₂	venöse Sauerstoffsättigung
SVR	systemischer Gefäßwiderstand (systemic vascular resistance)
SVRi	systemischer Gefäßwiderstandsindex (systemic vascular resistance index)
TGF-β	transforming growth factor-beta (Wachstumsfaktor)
TxA ₂	Thromboxan A ₂
V	Ventilation
VCAM-1	vaskuläres Adhäsionsmolekül Typ 1 (vascular cell adhesion molecule type 1)
V/Q	Ventilations-/Perfusionsverhältnis
Wedge	mittlerer pulmonalkapillärer Verschlussdruck
ZVD	zentral venöser Druck

2. Einleitung

Nach Kuebler und Kuppe [61] beträgt die Inzidenz der idiopathischen pulmonal-arteriellen Hypertonie (iPAH) in Europa und Amerika circa 1,5 : 1 Millionen pro Jahr, die Prävalenz 1300 : 1 Millionen, wobei die Inzidenz in Europa durch epidemisches Auftreten der pulmonalen Hypertonie infolge Einnahme von Appetitzüglern und Anilin-kontaminiertem Rapsöl um 1960, 1980 und 1990 um zeitweise das 25-fache angestiegen ist. Außerdem ist unter bestimmten Voraussetzungen und bei Risikofaktoren ein Zuwachs der Prävalenz zu erkennen.

Schätzungsweise wird bei 0,5 % der HIV-Infizierten [103], bei 8-29 % der Sklerodermie-Patienten [44, 83] und bei 11-32 % der Patienten, die an Sichelzellanämie erkrankt sind [43], die Diagnose pulmonal-arterielle Hypertonie gestellt. Insgesamt ist die pulmonale Hypertonie dennoch als ein eher selten auftretendes, komplexes Krankheitsbild -mit 15-52 Fällen pro Million der Bevölkerung [56, 81]- anzusehen, das heutzutage trotz vieler Fortschritte in der Diagnostik und Therapie immer noch nicht heilbar ist. Bei einigen Patienten können die Symptome gemildert und ihre Lebensqualität und Lebenserwartung durch gezielte medikamentöse Therapiemöglichkeiten verbessert werden. Die Überlebensrate beträgt unbehandelt ein Jahr nach Diagnose 68-77 %, nach drei Jahren 40-56 % und nach fünf Jahren leider nur 22-38 % [23, 57]. Ein Fortschreiten der Erkrankung ist mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. Nach D'Alonzo [23] beträgt die mittlere Lebenserwartung bei Patienten mit iPAH oder familiär pulmonal-arterieller Hypertonie (FPAH), die nach Diagnosestellung nicht therapiert werden, nur 2,8 Jahre. Daher wird weiterhin intensiv an neuen Medikamenten für den Einsatz in der medikamentösen Therapie der pulmonalen Hypertonie geforscht.

Zusammen mit Bayer HealthCare AG (Wuppertal) war es uns möglich, einen neuen medikamentösen Therapieansatz in einer Phase II Studienreihe an Patienten mit pulmonaler Hypertonie zu etablieren. BAY 63-2521 erwies sich dabei als potenter direkter Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, der mittlerweile in mehreren klinischen Phase III Studien bei pulmonaler Hypertonie untersucht wird.

2.1. Definition und Pathogenese zur Entstehung von pulmonaler Hypertonie

Der Lungenhochdruck bzw. die pulmonale Hypertonie (PH) geht mit Veränderungen im kleinen Blutkreislauf und Niederdrucksystem einher, insbesondere kommt es zu Druck- und Widerstandserhöhungen in den Pulmonalgefäßen, wodurch eine Reduktion der Rechtsherzfunktion mit eventuell folgendem Rechtsherzversagen eintreten kann. Eine pulmonale Hypertonie wird diagnostiziert bei einer langfristigen Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks über > 25 mmHg in Ruhe und über > 30 mmHg unter Belastung. Als Normwerte der Druckverhältnisse in Pulmonalarterien (PA) gelten ein systolischer PA-Druck zwischen 15-20 mmHg in Ruhe bzw. bis 30 mmHg unter Belastung und ein diastolischer PA-Druck zwischen 4-12 mmHg in Ruhe bei gesunden Personen.

Man unterscheidet 3 Schweregrade des Lungenhochdrucks. Bei einer latenten pulmonalen Hypertonie ist der pulmonalarterielle Mitteldruck in Ruhe kleiner < 25 mmHg, steigt jedoch unter körperlicher Belastung auf Werte über > 30 mmHg an. Bei einer manifesten pulmonalen Hypertonie hingegen liegt der Mitteldruck in der Arteria pulmonalis bereits unter Ruhebedingungen über 25 mmHg, bei einer schweren PH steigt dieser sogar über Werte größer als 40 mmHg an. Bei ausgeprägter Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes kommt es zusätzlich zum pulmonalarteriellen Druckanstieg auch zu einem Abfall des Herzzeitvolumens aufgrund von einer beginnenden Rechtsherzinsuffizienz [11, 79].

Unterschiedliche Risikofaktoren und Erkrankungen können zu einer pulmonalen Hypertonie führen (Übersicht 1). Insbesondere gelten Drogen- und Toxinabusus sowie Medikamente mit Einnahme von Appetitzüglern wie Aminorex, Fenfluraminen, Dexfenfluramin oder toxisches Rapsöl und eine HIV-Infektion als gesicherte bzw. definitive Ursachen für eine Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie. Außerdem scheinen Frauen bevorzugt an einer pulmonalen Hypertonie zu erkranken als Männer. Nach Eickelberg und Seeger [30] sind Frauen insbesondere bei FPAH und iPAH doppelt so häufig betroffen wie Männer, der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [30, 90]. Die Erkrankung kann jedoch in jedem Lebensalter ausbrechen und ist unabhängig von Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit [65, 90].

Als sehr wahrscheinlicher Risikofaktor für die Manifestation einer pulmonalen Hypertonie wird die Einnahme von Amphetaminen und L-Tryptophan angesehen. Ebenfalls sehr wahrscheinlich führen Lebererkrankungen verbunden mit portaler Hypertension und

Leberzirrhose, Kollagenosen (z.B. Sklerodermie, CREST-Syndrom, Mischkollagenosen, systemischer Lupus erythematoses) und angeborene systemisch-pulmonale Shunts des Herzens (bei z.B. Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus Arteriosus oder atrioventrikulärem Septumdefekt [98]) zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertension.

Meta-Amphetamin- und Kokainabusus, Chemotherapeutika, Schwangerschaft und systemische Hypertension gelten als mögliche Risikofaktoren. Zusätzlich besteht eine mögliche Assoziation von pulmonaler Hypertonie mit unterschiedlichen Erkrankungen wie Schilddrüsenerkrankungen und hämatologischen Krankheitsbildern (Asplenie bei Zustand nach Splenektomie, Sichelzellanämie, β -Thalassämie, chronisch myeloproliferative Erkrankungen) sowie seltenere genetische und metabolische Störungen (Glykogenspeicherkrankheiten -Glykogenose Typ 1a, von Gierke-, Morbus Gaucher und die hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie -Morbus Osler-Weber-Rendu-).

Aktuell gelten Antidepressiva, orale Antikontrazeptiva, Östrogentherapie, Zigarettenrauch und Adipositas als unwahrscheinliche Triggerfaktoren, eine pulmonale Hypertonie auszulösen [35, 78, 90, 98].

Übersicht 1 Risikofaktoren für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie nach ESC Guidelines

1. Drogen und Toxine

- 1.1. definitiv
Appetitzügler, Aminorex, Fenfluramin, Dexfenfluramin, toxisches Rapsöl
- 1.2. sehr wahrscheinlich
Amphetamine, L-Tryptophan
- 1.3. möglich
Meta-Amphetamine, Kokain, Chemotherapeutika
- 1.4. unwahrscheinlich
Antidepressiva, orale Kontrazeptiva, Östrogen Therapie, Zigarettenrauch

2. Demographische und medizinische Risikofaktoren

- 2.1. definitiv
Geschlecht
- 2.2. möglich
Schwangerschaft, systemische Hypertension
- 2.3. unwahrscheinlich
Adipositas

3. Krankheiten

- 3.1. definitiv
Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infektion
- 3.2. sehr wahrscheinlich
Portale Hypertension / Lebererkrankungen
Kollagenosen
Angeborene systemisch-pulmonale Shuntvitien
- 3.3. möglich
Schilddrüsenerkrankungen
Hämatologische Ursachen: Asplenie nach Splenektomie
 Sichelzellanämie
 β -Thalassämie
 Chronisch myeloproliferative Erkrankungen

Seltene genetische oder metabolische Krankheiten:
 Glykogenspeichererkrankung Typ 1a (von Gierke)
 Morbus Gaucher
 Hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie
 (Morbus Osler-Weber-Rendu)

2.2. Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Je nachdem welche Ätiologie und Ursache für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie durch diverse apparative Untersuchungen diagnostiziert werden konnte, kann der Patient einer bestimmten Form der pulmonalen Hypertonie (PH) zugeordnet und klassifiziert werden.

Nach der klinischen Klassifikation der pulmonalen Hypertonie -Evian-Konferenz 1998, modifiziert in Venedig 2003- (ESC Guidelines, Übersicht 2) werden demnach folgende Formen der pulmonalen Hypertonie in 5 Krankheitsgruppen klassifiziert [35, 78, 86]:

Unter pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) werden die idiopathische (iPAH) und die familiäre (FPAH) pulmonal-arterielle Hypertonie, früher auch als primäre pulmonale Hypertonie bezeichnet, zusammengefasst. Die PH assoziiert mit Kollagenosen, die PH assoziiert mit angeborenen systemisch-pulmonalen Shuntvitien, portaler Hypertension, HIV-Infektion, Drogenabusus & Toxin- bzw. Medikamenteneinnahme und anderen Erkrankungen werden ebenfalls als PAH klassifiziert. Unter anderen Erkrankungen werden Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheiten (z.B. Glykogenose Typ 1a, von Gierke) und Sphingolipidosen (z.B. Morbus Gaucher) sowie die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie, chronisch myeloproliferative Erkrankungen, Hämoglobinopathien und Splenektomie verstanden. Ebenfalls zählt zur PAH die pulmonal veno-okklusive Erkrankung, die pulmonal kapilläre Hämangiomatose und die persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen.

Eine eigene Untergruppe stellt die Linksherzassozierte PH dar, die durch Erkrankungen des linken Herzens entsteht und die durch erhöhte linksatriale oder linksventrikuläre Füllungsdrücke oder durch linksseitige Herzklappenerkrankungen zu einer konsekutiven pulmonalvenösen Stauung und somit zu einer sekundären, postkapillären pulmonalen Hypertonie führt. Beispiele sind Linksherzinsuffizienz, Mitralklappenstenose oder Pulmonalvenenstenose.

PH aufgrund von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie und die PH aufgrund von chronisch thrombotischen und/oder embolischen Ereignissen (CTEPH) sowie die PH aufgrund sonstiger Erkrankungen (Sarkoidose, Histiozytose X, Lymphangiomatose, Kompression von Pulmonalgefäßen durch Adenopathie, Tumor und fibrosierende Mediastinitis) werden ebenfalls nicht der PAH zugeordnet, sondern stellen eigene Entitäten dar.

Zur Untergruppe der pulmonalen Hypertonie, die durch Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie entsteht, werden die chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, COPD und

Lungenemphysem, die interstitiellen Lungenerkrankungen wie Lungenfibrose und das Schlafapnoe-Syndrom sowie die alveoläre Hypoventilation, langfristiger Aufenthalt in großen Höhenlagen und pulmonale Entwicklungsanomalitäten gerechnet.

Übersicht 2 Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Venedig 2003)

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

- 1.1. Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie (iPAH)
- 1.2. Familiäre pulmonal-arterielle Hypertonie (FPAH)
- 1.3. PAH assoziiert mit (APAH):
 - 1.3.1. Kollagenosen
 - 1.3.2. Angeborenen systemisch-pulmonalen Shuntvitien
 - 1.3.3. Portaler Hypertension
 - 1.3.4. HIV-Infektion
 - 1.3.5. Drogen und Toxinen/Medikamenten
 - 1.3.6. Anderen Erkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Morbus Osler-Rendu-Weber, hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie, Hämoglobinopathien, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie)
- 1.4. PAH assoziiert mit signifikanter venöser oder kapillärer Beteiligung
 - 1.4.1. Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD)
 - 1.4.2. Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
- 1.5. Persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen (PPHN)

2. Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankungen

- 2.1. Linksatriale oder linksventrikuläre Herzerkrankungen
- 2.2. Linksseitige Klappenerkrankungen

3. Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- 3.2. Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)
- 3.3. Schlafapnoe-Syndrom
- 3.4. Alveoläre Hypoventilation
- 3.5. Langfristiger Aufenthalt in Höhenlagen
- 3.6. Entwicklungsanomalitäten

4. Pulmonale Hypertonie aufgrund von chronisch thrombotischen und/oder embolischen Krankheiten

- 4.1. Thromboembolische Obstruktion von proximalen Pulmonalarterien
- 4.2. Thromboembolische Obstruktion von distalen Pulmonalarterien
- 4.3. Nicht thrombotische pulmonale Embolie (Tumor, Parasiten, Fremdkörper)

5. Pulmonale Hypertonie aufgrund sonstiger Erkrankungen

- Sarkoidose, Histiozytose X, Lymphangiomatose
- Kompression von Pulmonalgefäßen (Adenopathie, Tumor, fibrosierende Mediastinitis)

2.3. Klinische Symptome der pulmonalen Hypertonie

Pulmonale Hypertonie kann unterschiedliche Ursachen haben und beginnt mit unspezifischen klinischen Symptomen. Im Frühstadium einer pulmonalen Hypertonie sind die betroffenen Patienten häufig asymptomatisch. Sie klagen im Verlauf über rasche Ermüdbarkeit, abnehmende Leistungsfähigkeit und langsam zunehmende Belastungsdyspnoe. Dies können initial die einzigen Symptome sein. Erst im fortgeschrittenen Stadium fallen sie durch Beschwerdezunahme bei hämodynamischer Belastung auf. Während oder unmittelbar nach körperlicher Belastung können Synkopen auftreten [55]. Als weitere Symptome können Schwindelzustände, thorakale Schmerzen und Herzrhythmusstörungen, Sinustachykardien sowie eine Zyanose auftreten. Außerdem kann sich eine Rechtsherzinsuffizienz infolge einer Dekompensation durch Rechtsherzbelastung entwickeln, die sich klinisch durch Ruhedyspnoe und schwere Belastungsdyspnoe, periphere Ödeme und obere und untere Einflusstauungen wie zum Beispiel gestaute Jugularvenen, Hepatomegalie, Perikarderguß und Aszites manifestiert [90]. Auskultatorisch kann ein lauter 2. Herzton über der Pulmonalklappe, evt. mit fixierter atemunabhängiger Spaltung und bei rechtsventrikulärer Dilatation ein Systolikum über der Trikuspidalklappe infolge einer relativen Trikuspidalinsuffizienz oder ein diastolisches Graham-Steell-Geräusch über der Pulmonalklappe infolge einer relativen Pulmonalklappeninsuffizienz auffallen [33].

Inspektorisch bilden sich durch die chronische Hypoxämie eine sekundäre Polyglobulie, Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger aus.

2.4. Apparative Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

Zur Diagnosestellung kommt neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung vor allem dem Elektrokardiogramm, der Thoraxröntgenaufnahme sowie der Echokardiographie mit dem Befund einer vermehrten Rechtsherzbelastung und Trikuspidalinsuffizienz bei erhöhtem pulmonalarteriellen Druck zentrale Bedeutung zu, um eine klinisch und anamnestisch vermutete pulmonale Hypertonie näher eingrenzen zu können.

Durch eine EKG-Ableitung kann sowohl die Lage der Herzachse bestimmt werden als auch Anzeichen für eine Rechtsherzbelastung infolge rechtsventrikulärer Hypertrophie und

pulmonaler Hypertonie erkannt werden. Folgende Kriterien sprechen für eine rechtsventrikuläre Hypertrophie: Steil- bis Rechtstyp, SI/QIII oder SI SII SIII-Typ, positiver Sokolow-Index (R in V 1 oder V 2 + S in V 5 oder V 6 $\geq 1,05$ mV), V 1: $R > 0,7$ mV, $R/S > 1$, V 5/6: $S > 0,7$ mV, P pulmonale (= P- dextroatriale, P in Ableitung II $\geq 0,25$ mV), konvexbogige ST-Streckensenkungen und biphasische bis präterminale T-Negativierungen über V 1-V 3 als Anzeichen für rechtsventrikuläre Repolarisationsstörungen [11, 90].

Unspezifisch können ein inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock, Tachykardie oder Rhythmusstörungen im EKG auffällig sein. Zusätzlich kann eine linksventrikuläre Hypertrophie, Myokardischämie oder Globalinsuffizienz ausgeschlossen werden. Da die EKG-Diagnostik wenig sensitiv ist und ein normaler EKG-Befund eine leichte oder latente PH nicht ausschließt, dient die EKG-Untersuchung auf jeden Fall bei Auffälligkeiten als ein Hinweis für eine notwendige weiterführende Diagnostik.

Zur weiteren Abklärung einer PH wird zusätzlich eine Rechtsherz-Echokardiographie und Linksherz-Echokardiographie durchgeführt. Man sucht bei der Rechtsherz-Echokardiographie nach Anzeichen für eine rechtsventrikuläre Hypertrophie oder Dilatation, eine rechtsatriale Dilatation [12], ein abgeflachtes Ventrikelseptum mit ggf. paradoxer Bewegung, Klappenfehler der Pulmonal- und Trikuspidalklappe oder Shuntvitien [33]. Zudem wird in der Echokardiographie der pulmonalarterielle Druckgradient gemessen, der bei PH erhöht ist (> 25 mmHg in Ruhe). Außerdem kann der Doppler-Druckgradient bei Klappeninsuffizienz als Trikuspidalreflux-Jet errechnet werden. Das Fehlen einer diskreten Trikuspidalklappeninsuffizienz schließt praktisch eine höhergradige pulmonale Hypertonie aus [11]. Zusätzlich können durch eine Linksherz-Echokardiographie linksatriale und linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktionen und Erkrankungen wie zum Beispiel Linksherzinsuffizienz [87], Pulmonalvenenstenose oder Klappenfehler der Aorten- oder Mitralklappe als Ursachen einer PH erkannt werden [78, 90, 110]. Zur Abschätzung des systolischen rechtsventrikulären Drucks bzw. des pulmonalarteriellen systolischen Drucks kann auch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt werden [35, 72]. Das TEE hat ebenfalls besondere Bedeutung bei dem Ausschluss von intrakardialen Shuntvitien.

Nach Beuckelmann [11] sprechen in einer Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen (anterior-posterior Aufnahme und seitliche Aufnahme) für eine PH ein vergrößerter Durchmesser der rechts absteigenden Pulmonalarterie (< 16 mm keine PH, 16-18 mm PH möglich, > 18 mm

PH wahrscheinlich), verbreiterte transhiliäre Distanz > 13 cm und Kalibersprünge der zentralen Pulmonalarterie zur Peripherie hin mit dem Bild eines amputierten Hilus. Zudem erscheint der Pulmonalisbogen prominent und durch fehlende Gefäßzeichnung die Lungenstruktur stärker transparent. Bei Dekompensation des cor pulmonale ist das rechte Herz (Ventrikel und Atrium) vergrößert, der Cava- und Azygoschatten verbreitert und ggf. ein Pleuraerguss erkennbar. Eine entsprechende rechtsventrikuläre Vergrößerung ist gut in der seitlichen Aufnahme durch Einengung des Retrosternalraumes zu erkennen. Außerdem ergeben sich durch diese Untersuchung differenzialdiagnostische Hinweise auf Thoraxdeformitäten, Kyphoskoliose, Lungenemphysem oder Lungenfibrose. Eventuell sind nach rezidivierenden Lungenembolien amputierte Hili und Westmark'sche Zeichen ersichtlich, die einer weiteren Diagnostik bedürfen.

Zur genauen ätiologischen Einteilung und Klassifizierung der pulmonalen Hypertonie müssen Lungenfunktionsparameter, Blutgasanalysen, Spiroergometrie, Rechtsherzkatheteruntersuchung und spezielle diagnostische Verfahren wie zum Beispiel ein Ventilations-/Perfusionsszintigramm, eine Computertomographie (CT), sowie gegebenenfalls eine Pulmonalisangiographie und Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden [9, 48, 117].

Durch das Ventilations-/Perfusionsszintigramm und die HR- sowie Spiral-CT können insbesondere eine akute Lungenembolie oder chronisch rezidivierende Lungenembolien diagnostiziert werden. Die Pulmonalisangiographie ist heute nur noch bei Unklarheiten oder vor einer operativen Pulmonalisendarteriektomie (PEA) bei möglicherweise operablen CTEPH-Patienten, vor allem im NYHA-Stadium III-IV, nach 3-monatiger oraler Antikoagulation mit INR 2,5-3,5 indiziert, welche nicht zur entsprechenden Auflösung des Thrombembolus und damit verbundener Verbesserung der pulmonalen Hypertension geführt hat [78]. Die Pulmonalisangiographie kann derzeit in einigen spezialisierten Zentren bereits durch eine kontrastmittelfreie Magnetresonanztomographie der Lunge ersetzt werden. Anhand der HR-Computertomographie können außerdem Lungengerüsterkrankungen, pulmonale venookklusive Erkrankungen oder eine pulmonal kapilläre Hämangiomatose beurteilt werden.

Zur speziellen Abklärung einer Linksherzerkrankung oder Vitien mit Links-Rechts-Shunt dienen außer der Linksherzechokardiographie bei entsprechendem Verdacht eine Koronarangiographie und eine transösophageale Echographie (TEE).

Die Spirometrie und Bodyplethysmographie verifizieren eine Obstruktion versus Restriktion bei diversen Lungengrunderkrankungen wie COPD/Lungenemphysem oder Lungenfibrose, die mit einer PH assoziiert sein können. Des Weiteren dient diese Untersuchung der Beurteilung des Schweregrades, Diagnostik und Kontrolle der medikamentösen Therapieoptionen der pulmonalen Grunderkrankung. Zusätzlich kann durch Bestimmung des CO-Transferfaktors in der single-breath-Methode eine Einschränkung der Gasaustauschfläche und der Diffusionskapazität erkannt werden.

Durch die Blutgasanalyse (Normwerte Anlage 3) kann eine durch die Lungenerkrankung einhergehende respiratorische Partialinsuffizienz (pO_2 -Erniedrigung bei normalem pCO_2) oder Globalinsuffizienz (pO_2 -Erniedrigung, pCO_2 -Erhöhung) festgestellt werden. Liegt der pO_2 mehrfach, mindestens dreimal während einer stabilen Krankheitsphase von circa 4 Wochen unter Ruhebedingungen, unter < 55 mmHg, ist eine Sauerstofflangzeittherapie bei entsprechender Compliance des Patienten über 16-24 h/d indiziert, sofern es nicht zu einem starken CO_2 -Anstieg unter der Sauerstoffs substitution kommt. Ziel ist es die chronische Hypoxämie zu reduzieren, die Sauerstoffsättigung über 90 % zu halten und somit die Lebenserwartung zu verlängern. Morbidität und Mortalität sollen gesenkt, hingegen die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit verbessert werden. Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie sollte eine BGA nach einer Ruhephase von 15 min gemessen werden. Wenn der pO_2 unter 55 mmHg abgesunken ist, sollten zunächst 2 l/min Sauerstoff über eine Nasen sonde oder Nasenbrille appliziert werden und die Blutgase nach 5 min erneut bestimmt werden. Die Sauerstoffs substitution sollte zu einem pO_2 -Anstieg über 60 mmHg oder um mindestens 10 mmHg führen.

Die Spiroergometrieuntersuchung ist eine Belastungsuntersuchung mit einer Belastungsdauer zwischen 8 min und 15 min, durch die die maximale Sauerstoffaufnahme, der VE/VCO_2 -Quotient (Atemminutenvolumen/ CO_2 -Abgabe), Blutgaswerte, Sauerstoffsättigung und systemisches Blutdruckverhalten beurteilt werden können. Dadurch können die aktuelle Belastbarkeit des Patienten, die medikamentöse Therapie und die Einteilung des Schweregrades kontrolliert werden [78].

Zur vollständigen Evaluation der Ursache einer PH sollten zusätzlich laborchemische und immunologische Blutwerte vom Patienten abgenommen werden. Neben ggf. einem Drogenscreening, einem HIV-Test und virologische Untersuchungen, sollten auch eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt und Antikörper zur Diagnostik von Kollagenosen und Vaskulitiden (unter anderem ANA, ANCA, Cardiolipin-AK, Zentromer- und DNS-AK)

bestimmt werden [87]. Durch Bestimmung des brain natriuretic peptide (BNP, NT-proBNP), der Harnsäure und des Troponin T kann der Schweregrad einer Herzinsuffizienz beurteilt werden [78, 110].

Im Rahmen einer abdominalen Sonographie sollte auf Stauungszeichen, Hepatomegalie, Splenomegalie, Leberzirrhose und portaler Hypertension geachtet werden.

Zur Evaluation des Schweregrades der Erkrankung, Therapieeinstellung und Belastbarkeit der Patienten mit entsprechenden Lungenvorerkrankungen und pulmonaler Hypertonie wird ein 6 min-Gehtest veranlasst. Der Patient soll bei diesem Test auf gerader Ebene bei normalem Tempo 6 min lang gehen. Vor und nach der Testung werden Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung gemessen. Nach jeder Minute soll der Patient seine körperliche Belastung anhand der Borgskala von 6 (keine körperliche Anstrengung) bis 20 (maximale körperliche Anstrengung) bewerten. Nach 6 min wird die zurückgelegte Wegstrecke summiert. Das Testergebnis korreliert mit dem Schweregrad der subjektiv empfundenen Dyspnoe (NYHA-Einteilung), Lungenfunktionseinschränkung und Lebensqualität des Patienten. Es spiegelt die Leistungsfähigkeit des Patienten und letztendlich auch die Schwere der Erkrankung und Mortalität wieder [9, 33]. Eine Gehstrecke von > 500 m entspricht in etwa NYHA I, 450-500 m NYHA II, 150-450 m NYHA III und < 150 m NYHA IV, wobei die NYHA-Klassifikation den funktionellen Schweregrad einer pulmonalen Hypertonie beschreibt (NYHA-Klassifikation Anlage 4). Eine Gehstrecke unter ca. 330 m vor Therapiebeginn oder unter ca. 380 m während der Therapie deutet auf eine schlechtere Prognose hin [78].

Zur Komplementierung der Diagnostik einer PH wird letztendlich eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, um die Drücke in den Pulmonalisgefäßen und im rechten Herzen, die Widerstände im systemischen Kreislauf und das Herzzeitvolumen zu bestimmen. Diese Untersuchung dient nicht nur der primären Diagnostik, sondern auch in regelmäßigen Verlaufskontrollen der Festlegung des Schweregrades einer pulmonalen Hypertonie und der Optimierung der Therapiestrategien. Unter Betrachtung aller Untersuchungsergebnisse wird dann eine individuelle Therapie erstellt, die die Lebensqualität verbessern und die Mortalität senken soll.

3. Physiologie und Pathophysiologie bei pulmonaler Hypertension

3.1. Physiologische Regulation des pulmonalen Vasotonus

Der Druck in den Pulmonalgefäßen steigt selbst unter starker körperlicher Belastung mit Anstieg des Herzzeitvolumens und des pulmonalen Blutflusses normalerweise nicht signifikant an. Ursache dafür ist folgender Zusammenhang: Unter Ruhebedingungen werden physiologisch die basalen Lungenfelder durch den hydrostatischen Druck besser perfundiert als die apikalen. Unter Belastung tritt jedoch das sog. Recruitment auf, das heißt, dass die zuvor kollabierten Pulmonalgefäße in den apikalen Lungenarealen (Westzonen 1 & 2) wieder druckpassiv „freigeschaltet“ und durchblutet werden. Außerdem nimmt die passive Dehnbarkeit der Lungengefäße (Distension) zu [11, 79].

Zusätzlich wird der pulmonale Vasotonus über vasorelaxierende Mediatoren wie NO, Prostaglandin oder Prostazyklin in Endothelzellen [6] oder atriales natriuretisches Peptid (ANP), das in Myozyten der Herzvorhöfe gebildet wird, gesenkt, wodurch es zu einer Vasodilatation der Pulmonalarterien kommt [45]. Dadurch werden die Druckverhältnisse in den Lungengefäßen trotz zunehmendem Blutfluss bei Belastung konstant gehalten. Es kommt zu keiner Druck- oder Widerstandserhöhung.

Hingegen führen Hypoxie und verschiedene vasokonstringierende Mediatoren zu einer Erhöhung des Gefäßtonus und zur Vasokonstriktion mit folgender Druckerhöhung in den Lungengefäßen bei Chronifizierung. Zu den vasokonstringierenden Mediatoren werden Endothelin (ET-1), Thromboxan A₂ (TxA₂), Serotonin, Angiotensin II (A II), der platelet activating factor (PAF) und der transforming growth factor beta (TGF-β) (Tab. 1) gezählt [19, 40, 54, 64, 80].

Diese Mediatoren spielen außerdem eine entscheidende Rolle beim vaskulären Remodeling der Lungenarterien, welches schließlich zu einer Fixierung und Chronifizierung der pulmonalen Hypertonie führt.

Vasokonstriktion	Vasorelaxation
ET-1	PGI ₂
PAF	PGE ₂
TxA ₂	NO
A II	ANP
TGF-β	

Tabelle 1 Mediatoren mit Einfluss auf den Vasotonus

Konstringierende Mediatoren: Endothelin-1 (ET-1), Plättchen aktivierender Faktor/ Platelet activating factor (PAF), Thromboxan (TxA₂), Angiotensin (A II), transforming growth factor beta (TGF-β).

Relaxierende Mediatoren: Prostaglandin I₂ und E₂ (= Prostazyklin), Stickstoffmonoxid (NO), atriales natriuretisches Peptid (ANP).

3.2. Vaskuläres Remodeling bei pulmonaler Hypertonie

Bei allen PH assoziierten Krankheitsbildern (Übersicht 1, 2) spielt der Euler-Liljestrand-Mechanismus die wichtigste Ursache für die Entwicklung eines Lungenhochdrucks. Dieser Reflex führt zu einer hypoxiebedingten Vasokonstriktion von Lungengefäßen. Somit werden gut ventilierte Areale der Lunge ausreichend perfundiert, während hypoxische Zonen minderdurchblutet werden. Dieser physiologische Mechanismus ist normalerweise reversibel. Bei chronischer Hypoxie führt er jedoch zu einem vaskulären Remodeling [11, 106, 108, 109]. Es kommt zu strukturellen Gefäßwandveränderungen mit einer Verdickung von Intima (Intimafibrose), Media (Mediahypertrophie) und Adventitia, zur Hyperplasie von glatten Muskelzellen, Endothelproliferation und Fibroblastenproliferation. In der Adventitia werden außerdem vermehrt extrazelluläre Matrixproteine wie Kollagen, Fibronectin und Tenascin gebildet [105, 106]. Durch mediatorvermittelte Gefäßkonstriktion und Thrombosierung kommt es schließlich zur Gefäßobliteration und Lumeneinengung der Pulmonalgefäße. Elastizitätsverluste und Entzündungsprozesse durch Entzündungszellen und pro-inflammatorische Zytokine [54, 69, 70, 106] sind ebenfalls am Remodelingprozess beteiligt (Abb. 1) [61, 79, 106]. Zusätzlich bilden sich sogenannte plexiforme Läsionen prä- und

intraazinär in den Lungenarterien und perivasal aus. Sie entstehen lokalisiert in den Pulmonalarterien im Rahmen der Remodelingvorgänge durch Endothelzellproliferation mit Myofibroblasteneinwanderung und durch Proliferation von glatten Muskelzellen und kollagenem Bindegewebe. Bei Expansion kommt es zur Schädigung und Zerstörung der Pulmonalarterienwand mit einer poststenotischen aneurysmatischen Aufweitung der distalen Arterie, Verstärkung des Remodeling und Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie [14, 33, 82, 90].

Zusammenfassend wird somit die pulmonal-arterielle Hypertonie einerseits durch pulmonale Vasokonstriktion verbunden mit Gefäß-Remodeling und Bildung von plexiformen Läsionen und in situ Thrombosen und andererseits durch Veränderung der Synthese und Produktion von Signalmediatoren verursacht.

Zusätzlich beschreiben Eickelberg und Seeger [30], dass ca. 50 % der Patienten mit einer familiären PH eine Mutation im Bone Morphogenic Protein Rezeptor-Typ 2 (BMPR 2)-Locus auf Chromosom 2q31-32 aufweisen, wobei verschiedene Mutationen wie zum Beispiel De-Novo-Mutationen, Punktmutationen im Tyrosinkinaserzeptor, Missensmutationen, Genrearrangement, Frameshift oder Deletion von Exonen im BMPR 2-Gen zum Funktionsverlust führen [2, 63, 68]. Das BMPR 2-Gen codiert einen membranösen Rezeptor für Wachstumsfaktoren, speziell für den Transforming Growth Factor β (TGF- β), welcher in Zell- und Proliferationsdifferenzierungen eingreift und die Kollagensynthese in den Fibroblasten stimuliert [4, 30, 54, 63, 80]. TGF- β soll außerdem stimulierend via cAMP-PKA-Signalweg auf Endothelin-1 wirken [64]. Kombiniert mit weiteren genetischen und geschlechtsspezifischen Faktoren und Umweltfaktoren prädisponiert die BMPR 2- Mutation durch Stimulation des vaskulären Remodeling über TGF- β in den Pulmonalarterien zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie. Man erkannte aber auch, dass diese Mutation nicht nur bei familiärer Form der pulmonalen Hypertonie zu 50 %, sondern auch zu 25 % bei Patienten mit iPAH und bei einigen Patienten mit PVOD nachzuweisen war [40]. Durch Triggerung des vaskulären Remodeling kann die pulmonale Hypertonie progredient fortschreiten und zur Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz bzw. eines chronischen cor pulmonale führen [48].

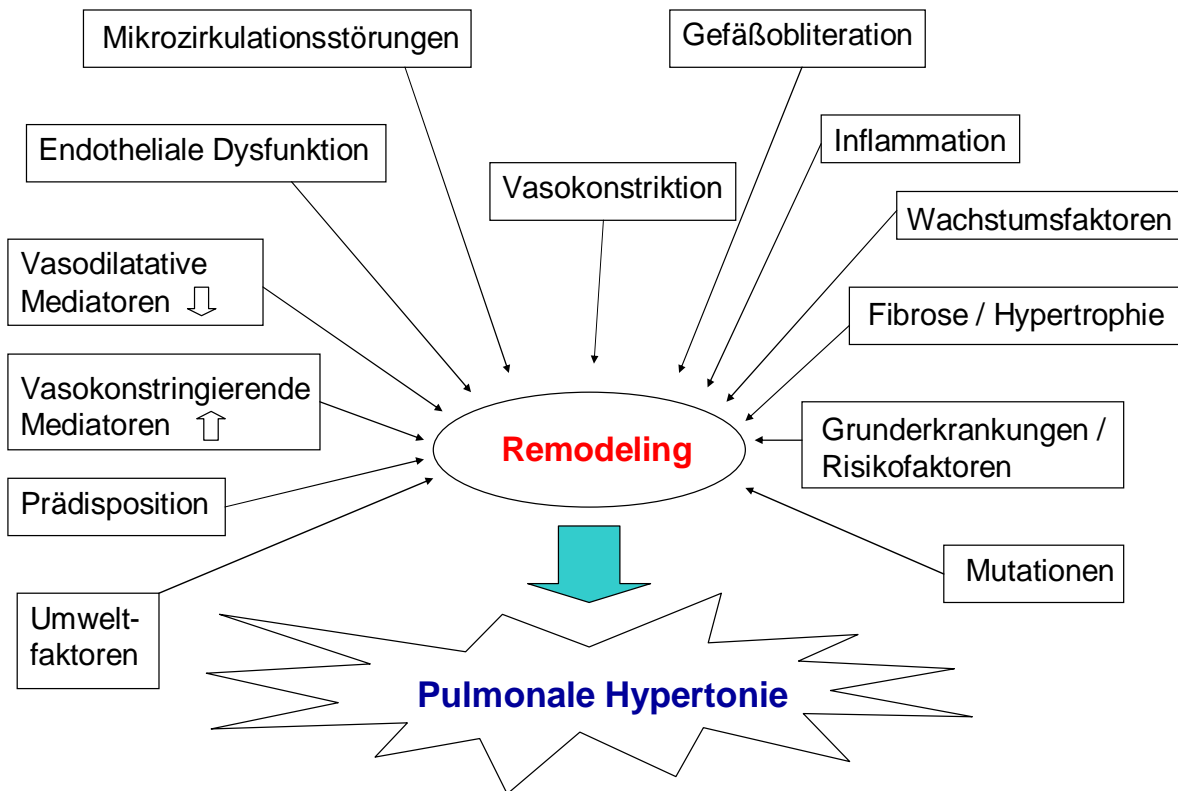


Abbildung 1 Einflussfaktoren auf das vaskuläre Remodeling bei pulmonaler Hypertonie

Unterschiedliche Grunderkrankungen bzw. Krankheitsbilder und Risikofaktoren können über eine hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion durch den Euler-Liljestrand-Mechanismus zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie führen.

Mutationen und genetische Prädisposition spielen ebenso wie Umweltfaktoren oder unbekannte Mechanismen eine Rolle. Im Zusammenspiel mit Reduktion von vasodilatierenden Mediatoren und Zunahme von vasokonstringierenden Mediatoren, endothelialer Dysfunktion, Mikrozirkulationsstörungen, Gefäßobliteration und Vasokonstriktion kommt es zu Umbauprozessen in der Lungenstrombahn. Diese werden durch Inflamationsprozesse, Aktivierung von Wachstumsfaktoren, strukturelle Gefäßwandveränderungen mit Fibrosierung und Hypertrophie von Zellen wie z.B. von glatten Muskelzellen, Endothelzellen, Myofibroblasten und von kollagenem Bindegewebe und extrazellulärer Substanz begünstigt.

Die resultierende pulmonale Hypertonie wird durch Vasokonstriktion und Remodeling fixiert und chronifiziert, so dass sich in Folge eine Rechtsherzinsuffizienz und ein cor pulmonale ausbilden können.

4. Physiologie des sGC-Systems

4.1. Aufbau und Struktur der löslichen Guanylatzyklase

Die lösliche Guanylatzyklase (sGC) wurde ab den 60er Jahren entdeckt und führte seitdem zu umfangreichen Untersuchungen bezüglich ihrer molekularen Struktur, Funktion und Aktivierung [27]. Sie befindet sich im Zytoplasma humaner Zellen und beeinflusst verschiedene physiologische Prozesse wie Vasodilatation, Relaxierung glatter Muskelzellen, Hemmung der Thrombozytenaggregation und greift in neuronale Signalwege und in die Immunmodulation ein.

Die sGC ist ein circa 72 kDa großes $\alpha\beta$ heterodimeres Häm-Protein in vielen menschlichen Zellen wie z.B. Blutzellen und glatten Muskelzellen, das aus einer alpha- und beta-Untereinheit besteht, wobei die alpha-Untereinheit größer zu sein scheint als die beta-Untereinheit. Am besten beschrieben sind alpha 1/beta 1 und alpha 2/beta 1 Heterodimere [31, 116]. Diese Untereinheiten können aber auch als Homodimer vorliegen [62].

Bis jetzt sind mehrere Isoenzyme der humanen sGC mit unterschiedlichen Untereinheiten bekannt. Es wurden bereits folgende Untereinheiten identifiziert: alpha 1, 2 und 3 sowie beta 1, 2 und 3. Jede Untereinheit besitzt eine N-terminale regulatorische Domäne mit einem Hämanteil als prosthetische Gruppe, eine zentralen Dimerisationsdomäne und eine C-terminale katalytische Domäne. Die Häm-prosthetische Gruppe ist wichtiger Bestandteil für die Aktivierung der sGC durch NO. Der Hämanteil mit seinem Porphyrinring und seinem zentralen Metallatom Eisen (Fe) fungiert nämlich als intrazellulärer Rezeptor für Stickstoffmonoxid (NO), kann aber auch andere gasförmige Liganden wie Sauerstoff (O_2) oder Kohlenmonoxid (CO) binden. Nach NO-Bindung kommt es zu einer Konformationsänderung im Enzym, wodurch die katalytische Aktivität verstärkt wird und somit Guanosintriphosphat (GTP) zu zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) durch Abspaltung von Pyrophosphat verändert wird [67]. Obwohl jede alpha- und beta-Untereinheit ihr eigenes katalytisches Zentrum besitzt, muss jeweils eine alpha-Untereinheit und eine beta-Untereinheit zusammen vorliegen, damit das katalytische Zentrum seine Aktivität überhaupt erreichen kann [27, 31].

Man vermutet, dass das alpha 1/beta 1-Heterodimer häufiger vorkommt und am stärksten durch NO stimulierbar ist [75]. Durch verschiedene in vitro Studien und Experimente konnte man zwei mögliche Mechanismen detektieren, die erklären sollen wie die sGC aktiviert

werden kann. Russwurm und Koesling [91] stellten folgende Theorie auf: Nach ihrem „All-heme site model“ müssen zwei Moleküle NO vorhanden sein, damit die sGC als NO-FeII-Komplex vollständig aktiv ist. Die sGC liegt zunächst als ein Eisen (Fe) II-Histidin (His)-Komplex vor. Durch Bindung des ersten NO-Moleküls kommt es zu einer Konformationsänderung des Komplexes zu einem NO-FeII-His-Komplex, welcher zum NO-FeII-NO-Komplex durch Bindung des zweiten NO-Moleküls verändert wird. Sind Produkte wie cGMP und Pyrophosphate oder ausreichend NO vorhanden, arbeitet der Komplex vollständig aktiviert, ist dies nicht der Fall, gelangt er in einen inaktivierten bzw. niedrig aktiven Zustand. Ist die NO-Konzentration zu gering, ist die sGC auch nur minimal aktiv. Die zweite Vorstellung basiert darauf, dass NO zunächst auch mit Fe(II)-His einen NO-Fe(II)-His-Komplex bildet. Im zweiten Schritt bindet jedoch NO an den Nicht-Häm-Anteil der sGC, damit die sGC vollständig aktiviert ist. Wenn die NO-Konzentration zu niedrig ist, dissoziiert NO von dieser Bindungsstelle ab und die sGC geht zurück in ein Stadium geringerer Aktivität („non-heme site model“) [84, 91].

Diese zwei von Russwurm und Koesling aufgestellten Mechanismen zur Aktivierung der sGC konnten sich nicht vollständig durchsetzen. Der genaue Aufbau und in vivo Aktivierungsmechanismus der löslichen Guanylatzyklase wird sicherlich ein Forschungsschwerpunkt in der Zukunft sein. Bis dato weiss man jedoch, dass die lösliche Guanylatzyklase in verschiedenen menschlichen Geweben vorkommt. In einer Studie von Zabel et al. [116] konnte gezeigt werden, dass die humane lösliche Guanylatzyklase in der Lunge und im Gehirn (Kortex und Zerebellum) vorkommt. Die alpha 1-Untereinheit wurde vor allem in hoher Konzentration in der Lunge und in niedriger Konzentration im Zerebellum nachgewiesen. Die Verteilung in diesen Geweben war für die beta 1-Untereinheit genau entgegengesetzt [116].

Es existiert jedoch nicht nur eine lösliche Guanylatzyklase mit einem Rezeptor für gasförmige Substrate wie NO oder CO, sondern auch eine transmembranöse Guanylatzyklase (pGC), auf welche atriales, B- und C-Typ natriuretisches Peptid einwirken [31, 45, 67, 71, 115].

4.2. NO – sGC – cGMP Signaltransduktion und ihre Effekte

NO ist das Schlüsselmolekül, durch das die NO-sGC-cGMP Signaltransduktion eingeleitet wird. Diese spielt eine große Rolle bei Zellwachstum und Migration, Zellproliferation, neuronale Transmission und im Gefäßsystem [31, 69, 96, 99].

Unter oxidativem Stress oder Entzündungsvorgängen werden neben NO zusätzlich Sauerstoffradikale wie zum Beispiel Superoxidanionen oder Peroxynitrite gebildet, welche unter anderem durch Lipidoxidation, Proteinoxidation, Proteinnitration und Enzyminaktivierung zu Zelldysfunktionen, Apoptose, Nekrose oder einem Rückgang der NO-Bioverfügbarkeit führen [31]. NO und Citrullin werden durch die NO-Synthase, sog. NOS, aus Arginin abgespalten.

Mittlerweile sind drei verschiedene NOS-Subtypen bekannt: NO-Synthase I, II und III [1, 45, 60, 84]. Die NO-Synthase I -auch als neuronale NOS (nNOS) bekannt- stellt NO in Neuronen her. Es spielt daher innerhalb der Neurotransmission eine große Rolle. Die NOS II kommt üblicherweise in unseren Zellen nicht vor, so dass sie auch nicht die humane lösliche Guanylatzyklase beeinflussen kann. Ihre Synthese bleibt in der Regel auf der Stufe der Transkription stehen. Sie kann jedoch durch Entzündungsmediatoren in z.B. Makrophagen induziert werden, daher auch die Bezeichnung induzierbare iNOS [60].

Die dritte NOS-Isoform (NOS III) kommt vor allem im kardiovaskulären System vor und wird dort in den Endothelzellen exprimiert (endotheliale NOS/eNOS). Freigesetztes NO kann sich daraufhin auf die benachbarten glatten Muskelzellen auswirken und dort die lösliche Guanylatzyklase aktivieren [1, 15, 66]. Histamin oder Bradykinin können ebenfalls die NO-Produktion anregen. Ist nun die sGC durch NO aktiviert worden, wird Guanosintriphosphat (GTP) in zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) umgewandelt, welches als second messenger dient. cGMP hat verschiedene intrazelluläre Effekte [66]. Es fördert einerseits die Vasodilatation durch Relaxation von glatten Muskelzellen [10] über Aktivierung der cGMP-abhängigen Proteinkinase und hemmt andererseits die Zellproliferation und Migration [99]. Zusätzlich kann es über cGMP zu weiteren Enzymaktivierungen kommen, nämlich zur Aktivierung der cGMP-abhängigen Proteinkinase I und II bzw. G (PKG), zur Beeinflussung von Ionenkanälen und zur Regulation von Phosphodiesterasen (PDE).

Zyklisches GMP wirkt sich auf kalziumabhängige Kaliumkanäle in der Zellmembran von glatten Muskelzellen aus, so dass durch Hyperpolarisation der Zellmembran die zytosolische Kalziumkonzentration und die Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum

gesenkt werden. Der kalziumabhängige Kaliumkanal wird somit durch den geringeren Kalziumgehalt weniger stark aktiviert. Dadurch werden die Myosin- und Aktinfilamente des Zytoskeletts beeinflusst und es kommt zu einer Relaxation der Gefäßmuskelzellen mit anschließender Vasodilatation [19, 36, 79]. cGMP wird daraufhin über verschiedene PDE-Typen (PDE- 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11) durch enzymatische Hydrolyse der Ringstruktur abgebaut. In den Lungenarterien kommen überwiegend die PDE-3, PDE-4 und PDE-5 [20, 21, 46] vor, wobei die PDE-5 ausschließlich den cGMP-Abbau fördert [20] und die PDE-3 und PDE-4 zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) abbauen [22, 38, 46, 74].

Therapeutisch macht man sich spezifische PDE Inhibitoren wie z.B. den PDE-5 Inhibitor Sildenafil in der pulmonalen Hochdrucktherapie oder bei erektiler Dysfunktion zu nutze (Abb. 2) [21, 36]. Durch Hemmung von Phosphodiesterasen wird der Abbau von cGMP bzw. cAMP verzögert und die intrazelluläre cGMP- und cAMP-Konzentration steigt an.

Man sollte zusätzlich beachten, dass hohe intrazelluläre cGMP-Konzentrationen auch den cAMP-Gehalt in der Zelle und die cAMP-abhängige Proteinkinase (PKA) beeinflussen können [13]. Zum einen wird die cAMP-abhängige Proteinkinase direkt aktiviert (cross-activation oder talk) und indirekt die cAMP-PDE inhibiert, so dass cAMP intrazellulär ansteigt [32, 42, 45, 67]. Im Gegenzug kommt es durch erhöhten cAMP Gehalt und PKA-abhängige Aktivierung der PDE-5 zu einem Anstieg der Zahl und Aktivität der PDE-5 mit dem Effekt, dass cGMP abgebaut wird [27, 32, 75].

Nach Feil et al. [32] kann durch die PKA ebenfalls Zellwachstum und vaskuläres Remodeling gehemmt werden und eine Downregulation der PKG erzielt werden [32, 62].

cGMP-abhängige Proteinkinasen kommen vor allem in glatten Muskelzellen, in Thrombozyten und im Kleinhirn vor. Höchstwahrscheinlich werden sie über eine Phosphorylierung einer Kalzium-ATPase in der Plasmamembran stimuliert, so dass die zytosolische Kalziumkonzentration in der glatten Muskelzelle sinkt und eine Relaxation bewirkt. Ebenfalls über eine Reduktion des Kalziumgehalts in Thrombozyten ist die Thrombozytenaggregationshemmung über die cGMP-abhängige Proteinkinase (= Proteinkinase G) zu erklären.

Die PKG und PKA führen außerdem über eine feedback Reaktion zur Hemmung der Guanylatzyklase bzw. Adenylatzyklase und Stimulation der Aktivität der entsprechenden Phosphodiesterase, so dass beide die Konzentration an cGMP bzw. cAMP regulieren [21, 22, 74, 75]. Insgesamt wird die lösliche Guanylatzyklase nicht nur durch NO beeinflusst, sondern auch durch die zellulären Konzentrationen an GTP und ATP [15, 67, 88].

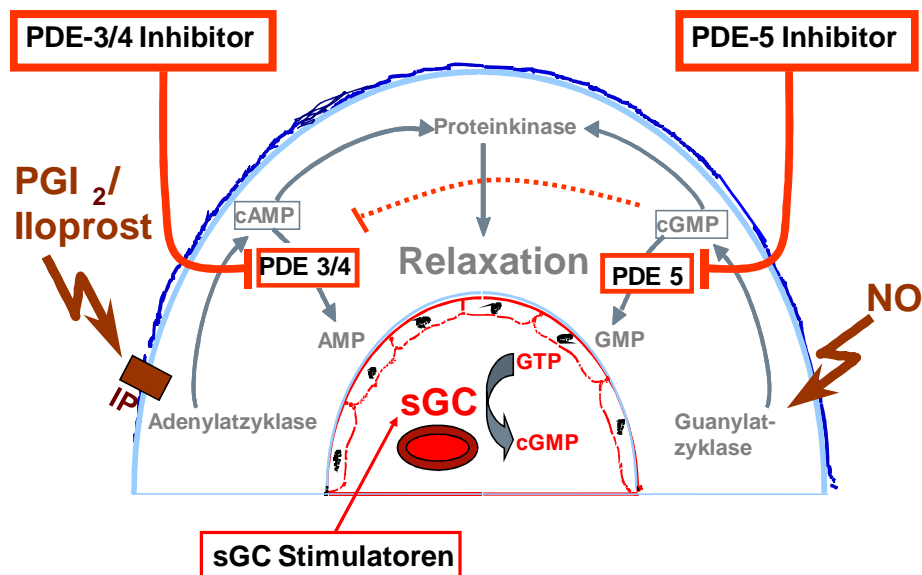


Abbildung 2 Einfluss von NO, Prostanoiden und sGC auf die glatten Muskelzellen

sGC Stimulatoren wie BAY 63-2521 führen zur Stimulation der löslichen Guanylatzyklase sGC. Somit kommt es zur Bildung von cGMP durch Pyrophosphatabspaltung aus GTP. cGMP führt intraluminal zu einer relaxierenden Wirkung auf die glatten Muskelzellen und anschließender Vasodilatation über die Aktivierung der Proteinkinase G. cGMP wird schließlich über die PDE-5 zu GMP abgebaut. Durch PDE-5 Inhibitoren wird die PDE-5 und somit die cGMP-Degradation gehemmt.

Beeinflusst wird die NO-sGC-cGMP Signaltransduktion auch durch Bildung von cAMP aus ATP durch Aktivierung der Adenylatzyklase z.B. durch Prostazyklin od. Iloprost. cAMP aktiviert die Proteinkinase A und führt somit zur Relaxation und Vasodilatation. Hohe cAMP-Konzentrationen wirken sich hemmend auf die cGMP-Bildung aus und vice versa. Der cAMP-Abbau geschieht durch PDE-3 und PDE-4 und kann durch PDE-3 und PDE-4-Inhibitoren gehemmt werden.

Abkürzungen: sGC lösliche Guanylatzyklase, cGMP zyklisches Guanosinmonophosphat, GTP Guanosintriphosphat, PDE Phosphodiesterase, NO Stickstoffmonoxid, AC Adenylatzyklase, cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat, AMP Adenosinmonophosphat, PGI₂ Prostazyklin, IP Prostazyklinrezeptor

4.3. Pathophysiologische Rolle der löslichen Guanylatzyklase

Die durch sGC ausgelöste cGMP-Sekretion führt neben einer Vasodilatation zu verschiedenen Effekten. cGMP besitzt antihypertensive, antiapoptotische und antiinflammatorische Wirkungen, hemmt die Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation und das Remodeling in Gefäßen [71]. Secco et al. [24] beschrieben, dass cGMP sogar die Interaktion von Leukozyten und Endothelzellen sowie die Expression von P-Selektin, ICAM-1 und VCAM-1 beeinflusst. Zusätzlich wird die ICAM-1 Expression über die sGC-Aktivität verringert. Somit nimmt der NO-sGC-cGMP Signalweg auch Einfluss auf Inflamationsprozesse und auf Migration, „Rolling“ und Adhäsion von Neutrophilen [106]. Im Gegenzug bedeutet dies auch, dass durch Störungen innerhalb der NO-sGC-cGMP-Signaltransduktion das kardiovaskuläre und pulmonale System durch endotheliale Dysfunktion [14], Vasokonstriktion und vaskuläres Remodeling geschädigt wird. Aufgrund dieser Erkenntnisse versucht man seit den letzten Jahren neue medikamentöse Therapieoptionen zu entwickeln, welche gezielt in die NO-sGC-cGMP Kaskade eingreifen. Als vielversprechend haben sich sGC Stimulatoren und sGC Aktivatoren erwiesen (Abb. 3). sGC Stimulatoren wirken über eine direkte Stimulierung der sGC und verstärken die Empfindlichkeit der reduzierten Redoxform der sGC selbst bei niedrigen NO-Konzentrationen. Das bedeutet also, dass diese Stimulatoren nur die reduzierte Fe (II) Form der prosthetischen Gruppe der sGC aktivieren können. Für diese Aktivierung muss jedoch nicht zwingend NO vorhanden sein, sondern die sGC Stimulatoren agieren auch NO-unabhängig. Ist jedoch NO vorhanden, kommt es zu einem synergistischen Effekt, woraufhin die sGC wie oben beschrieben empfindlicher auf NO reagiert. Somit bezeichnet man die sGC Stimulatoren auch als NO-unabhängige, aber Häm-abhängige Stimulatoren [28, 95, 96, 107]. Unter oxidativem Stress oder Peroxynitrite kann die Redoxform der sGC sich sogar zur oxidierten Form der sGC verändern, die unempfindlich gegenüber NO ist [31]. Diese Oxidationsform kann insbesondere durch sGC Aktivatoren beeinflusst werden. sGC Aktivatoren aktivieren NO-unabhängig die oxidierte (FeIII) oder Häm-freie Enzymform der löslichen Guanylatzyklase [104]. Daher handelt es sich bei den sGC Aktivatoren um NO- und Häm-unabhängige Aktivatoren der löslichen Guanylatzyklase [95, 96]. Im Endeffekt führen sGC Stimulatoren und Aktivatoren zu einem erhöhten Anstieg von cGMP mit folgender Vasodilatation, Aggregationshemmung, Reduktion von Remodelingprozessen und Rechtsherzhypertrophie [29, 71].

Erste Ergebnisse und Erkenntnisse aus Studien mit sGC Stimulatoren und Aktivatoren liefern experimentelle Untersuchungen und Tierversuche hinsichtlich therapeutischer Effekte bei arterieller Hypertension, Herzfehlern, Artherosklerose, Restenose, Thrombose, Lungenhochdruck, erektiler Dysfunktion, Nierenerkrankungen oder Leberzirrhose [31].

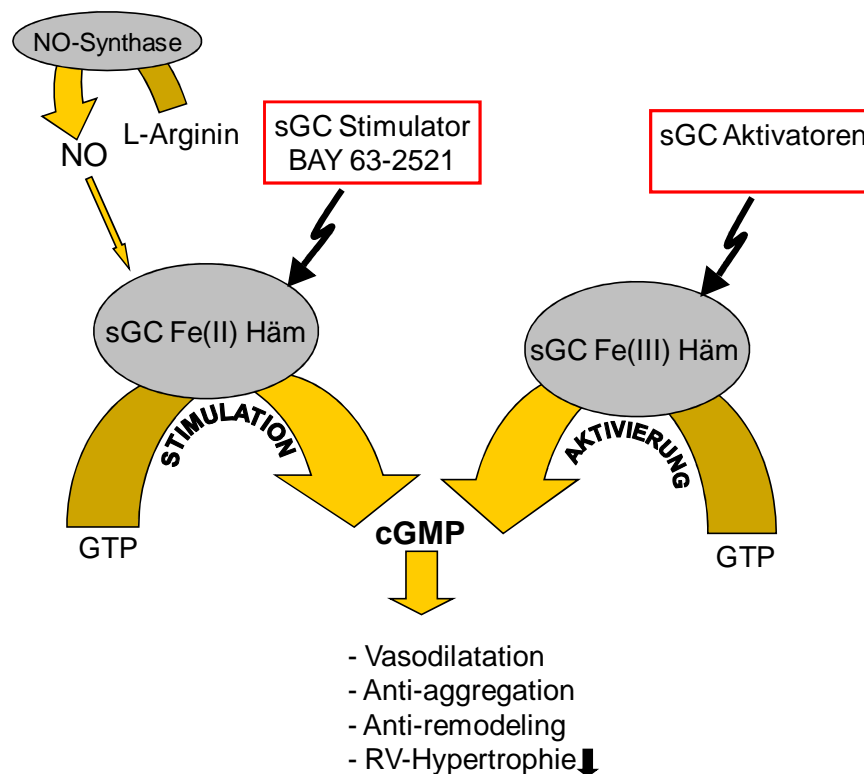


Abbildung 3 **Effekte und Wirkung von sGC Stimulatoren**
(modifiziert nach Dumitrascu et al.)

Der sGC Stimulator BAY 63-2521 stimuliert direkt die reduzierte Form der löslichen Guanylatzyklase (sGC Fe(II)Häm) über einen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Mechanismus. BAY 63-2521 ist jedoch auch fähig, die Enzymempfindlichkeit der sGC für NO bei niedrigem NO-Spiegel zu erhöhen. Folglich arbeitet die lösliche Guanylatzyklase nach Stimulierung vermehrt, so dass verstärkt aus GTP durch Pyrophosphatabspaltung cGMP gebildet werden kann. Prinzipiell könnte die sGC auch NO unabhängig stimuliert werden.

sGC Aktivatoren hingegen aktivieren NO-unabhängig die Häm-oxidierte oder Häm-freie Enzymform der sGC, so dass die enzymatische Spaltung von GTP zu cGMP aktiviert wird.

Sowohl durch sGC Stimulatoren als auch sGC Aktivatoren kommt es zu einem cGMP Anstieg, woraufhin pathophysiologische Effekte wie Vasodilatation, Anti-aggregation, Anti-Remodeling begünstigt werden und Rechtsherzhypertrophie reduziert werden kann.

NO wird durch NO-Synthasen aus L-Arginin freigesetzt.

Abkürzungen: sGC lösliche Guanylatzyklase, GTP Guanosintriphosphat, cGMP zyklisches Guanosinmonophosphat, NO Stickstoffmonoxid, Fe(II) zweiwertiges Eisen, Fe(III) dreiwertiges Eisen, Häm Hämoglobin

5. Medikamentöse Therapie pulmonaler Hypertonie

Es werden drei Signalkaskaden (1. Prostazyklin pathway, 2. Endothelin pathway und 3. Stickstoffmonoxid pathway, Abb. 4, 6) unterschieden, die zur Vasodilatation oder Vasokonstriktion von glatten Muskelzellen führen können, antiproliferative Effekte aufweisen oder in die Blutgerinnung eingreifen. An unterschiedlichen Stellen greifen Medikamente im Rahmen der pulmonalen Hochdrucktherapie auf zellulärer Ebene von Pulmonalgefäßen in diese Signalwege ein.

Ein Signalweg (Prostazyklin pathway) wird durch endogenes Prostazyklin (PGI₂) beeinflusst, dass von Endothelzellen der Pulmonalarterien gebildet wird und aus Arachnoidonsäure mittels Cyclooxygenase entsteht. Da Prostazyklin über die Bindung an einen IP-Rezeptor die Adenylatzyklase -G-Protein vermittelt- aktiviert, wird aus ATP cAMP gespalten und vermehrt cAMP gebildet. Durch den Anstieg von cAMP in den glatten Muskelzellen von Pulmonalarterien werden cAMP-abhängige Proteinkinasen verstärkt aktiviert und Ca-ATPasen des sarkoplasmatischen Retikulums und Sarkolemmms phosphoryliert. Daher strömt freies Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum vermehrt ein und die freie intrazelluläre Kalziumkonzentration reduziert sich, wodurch es zur Relaxation und Vasodilatation kommt [19]. Außerdem wirkt Prostazyklin antiproliferativ [94] und hemmt die Thrombozytenaggregation [18, 25]. Medikamentös nützt man diese Effekte in der Therapie der pulmonalen Hypertonie durch Gabe von Prostazyklin und dessen Derivate aus. Die Wirkung von cAMP wird durch dessen Abbau durch die Phosphodiesterasen PDE-3 und PDE-4 reduziert [38].

Im zweiten Signalweg (Endothelin-1 pathway) wird der endogene, körpereigene Mediator Endothelin-1 über Preproendothelin und Proendothelin im pulmonalarteriellen Endothel gebildet [59]. Er stellt einen potenten Vasokonstriktor dar, der auch proliferative Vorgänge in glatten Muskelzellen fördert. Seine Wirkung entfaltet er durch Bindung an Endothelinrezeptoren (ET-A und ET-B), welche an glatten Muskelzellen und Endothelzellen von Pulmonalarterien liegen. Durch Inhibition der Endothelinrezeptoren mit Endothelinrezeptorantagonisten wird die pulmonale Vasokonstriktion und Proliferation der glatten Muskelzellen gehemmt [17, 26, 113].

Bei dem dritten Signalweg handelt es sich um die schon beschriebene NO-sGC-cGMP-Signaltransduktion im Stickstoffmonoxid (NO)-pathway. L-Arginin wird in Endothelzellen durch die endotheliale NOS zu L-Citrullin unter NO-Freisetzung gespalten. NO aktiviert in

den glatten Muskelzellen der Pulmonalarterie die sGC, die GTP zu cGMP spaltet, welches vasodilatativ wirkt, da cGMP die cGMP-abhängige Proteinkinase G vermehrt aktiviert und somit zu einer Verminderung der intrazellulären Kalziumkonzentration führt.

Medikamentös setzt man PDE-5 Inhibitoren ein, um den über die PDE-5 geförderten cGMP-Abbau zu hemmen und um einen Anstieg von cGMP zu bewirken [20, 58].

Bei pulmonaler Hypertonie werden auf zellulärer Ebene die Vasodilatoren Prostazyklin und NO downreguliert und Vasokonstriktoren wie Endothelin, Endothelinrezeptoren und Phosphodiesterase upreguliert. Diese unterschiedlichen Zielmoleküle aus den drei Signalkaskaden machte man sich bei den verschiedenen medikamentösen Therapieansätzen der pulmonalen Hypertonie in den letzten Jahren zunehmend zu nutze, um pulmonale Vasodilatation zu verstärken und somit die Progredienz der pulmonalen Hypertonie durch Vasokonstriktion und proliferative zelluläre Veränderungen zu reduzieren.

Im Folgenden werden die unterschiedlichen medikamentösen Therapiemöglichkeiten und Ansatzpunkte auf zellulärer Ebene, an Targetmolekülen und in den beschriebenen Signalkaskaden bei pulmonaler Hypertonie dargestellt. Klinische Effizienz und Wirkung werden ebenso wie offensichtliche pharmakologische Einschränkungen und medikamentöse Nebenwirkungen bei Einnahme der Medikation aufgeführt.

Der medikamentöse Therapiealgorithmus der pulmonalen Hypertonie (Abb. 5) gilt nach den aktuell gültigen ESC-Leitlinien für PH ausschließlich für Patienten mit PAH im NYHA-Stadium III oder IV. Er ist durch verschiedene Studien an Patienten mit sporadischer iPAH, PAH assoziiert mit Sklerodermie oder Appetitzüglern evaluiert worden. Nach den ESC Guidelines liegen die meisten Daten über PAH Patienten im NYHA Stadium III und IV vor, da diese die größte Population in klinisch kontrollierten Studien umfassen würden. Es existieren nur wenige Daten bezüglich Patienten mit NYHA-Stadium I oder II. Davon hängt auch die Zulassung der Medikamente ab, die überwiegend nur für PAH Patienten mit NYHA-Stadium III oder IV indiziert sind. Eine Ausnahme stellt inhalatives Iloprost (Ventavis®) dar, das in Australien und Neuseeland auch für die Therapie der CTEPH zugelassen wurde. Neben der klinischen und apparativen Diagnostik sollte zunächst konsequent eine Basistherapie der ggf. bestehenden Grunderkrankung und der eventuell schon eingetretenen Komplikationen hinsichtlich Rechtsherzinsuffizienz oder cor pulmonale angestrebt werden.

Bei gegebener Indikation zählen als Basistherapie die orale Antikoagulation mit Cumarinen, Diuretikatherapie, Digoxintherapie und die Sauerstofflangzeittherapie. Aufenthalte in Höhen

über 1500 m sollten vermieden werden und bei Flügen eine Sauerstoffs substitution erfolgen, um eine hypoxiebedingte Vasokonstriktion zu verhindern [40, 76]. Herzglykoside haben vor allem bei Tachyarrhythmia absoluta bei bekanntem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern ihre Indikation [35, 57, 78]. Diuretika werden bei Rechtsherzdekompensation und bei medikamenteninduzierten Ödemen eingesetzt. Bei Linksherzassoziierter PH können Diuretika zusätzlich mit Angiotensin converting Enzyminhibitoren (ACE-Hemmern), Angiotensin II-Rezeptorantagonisten oder Aldosteronantagonisten verabreicht werden [76, 87]. Alle Patienten mit PAH (iPAH/FPAH) sollten zusätzlich antikoaguliert werden, so dass ihr INR möglichst bei 1,5-2,5, bei CTEPH zwischen 2,5-3,5 eingestellt ist, um weitere Thrombenbildungen in situ und Thromboembolien zu verhindern [78]. Bei Kontraindikationen erfolgt eine entsprechende Thromboseprophylaxe. Frauen im gebärfähigen Alter sollten über eine sichere Kontrazeption [55] aufgeklärt werden, da eine etwaige Schwangerschaft zu einer raschen Progredienz der pulmonalen Hypertension führen könnte [40, 57, 78]. Eine adäquate körperliche Belastung ist soweit erlaubt, sofern keine symptomatische Verschlechterung oder verstärkte Dyspnoe auftritt [40, 76]. Sicherlich sollte die weitere Behandlung und Therapieeinstellung bezüglich pulmonaler Hypertonie in einem spezialisierten pulmologischen Zentrum durchgeführt und überwacht werden, wo auch die entsprechenden Diagnostikmöglichkeiten, wie zum Beispiel die Rechtsherzkatheteruntersuchung, vorhanden sind [87]. Bei allen Patienten wird während der Rechtsherzkatheteruntersuchung ein akuter Vasoreagibilitätstest (Erklärung siehe 5.1.) durchgeführt. Wenn dieser positiv ausfällt, ist eine zunächst alleinige medikamentöse Therapie mit Kalziumantagonisten unter regelmäßiger Verlaufskontrolle indiziert. Fällt er jedoch negativ aus, werden andere Medikamente appliziert. PAH-Patienten mit der NYHA-Klasse III erhalten Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan) oder Prostanoid-Analoga (Iloprost, Treprostinil, Beraprost) oder PDE-5 Inhibitoren (Sildenafil) [25, 41]. Bei therapierefraktärer und ungenügender Wirkung von Endothelinrezeptorantagonisten oder Prostanoid-Analoga kann auch im NYHA-Stadium III Epoprostenol intravenös kontinuierlich appliziert werden. PAH-Patienten der NYHA-Klasse IV können mit intravenösem Epoprostenol bei Instabilität therapiert werden, wodurch die Überlebenschance erhöht wird. Außerdem stehen Treprostinil und Iloprost intravenös zur Verfügung. Wenn bei konsequenter medikamentöser Monotherapie keine ausreichende Wirkung oder sogar eine Verschlechterung auftritt, muss eine Kombinationstherapie der verschiedenen

Medikamente, die für NYHA-Klasse III bzw. IV zugelassen sind, in Erwägung gezogen werden, zum Beispiel eine Kombination von Iloprost und Sildenafil [37, 41, 65] oder Bosentan [50, 52, 86]. Durch eine Kombinationstherapie sollte die Therapieeffizienz gesteigert werden, die Prognose verbessert, die Interaktion von medikamentösen Wirkprinzipien ergänzt und die Vasodilatation der Pulmonalgefäße verbessert und verlängert werden. Man erhofft sich außerdem eine verbesserte Reduktion des vaskulären Remodeling. Als ultima ratio kann schließlich noch die Atrioseptostomie und oder eine Lungentransplantation in Erwägung gezogen werden [35, 40, 78].

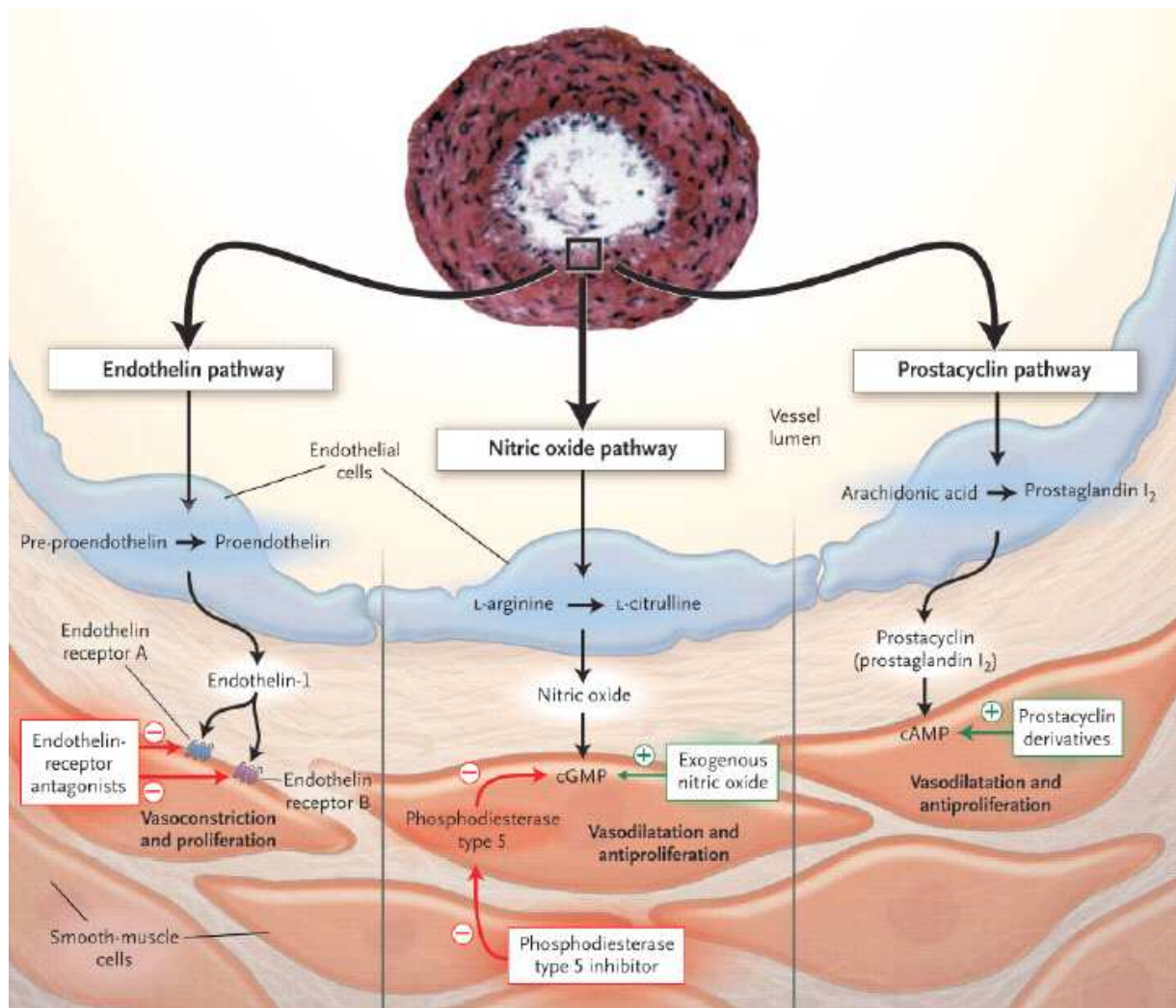


Abbildung 4 Die drei Signalwege: Endothelin-, Stickstoffmonoxid- und Prostacyclin-„pathway“ als Angriffspunkte aktueller medikamentöser Therapieoptionen bei pulmonaler Hypertonie (modifiziert nach Humbert, M.)

Endothelin-Signalweg (Endothelin pathway)

Der endogene Mediator Endothelin-1 wird durch Umwandlung von Prä-pro-endothelin und Proendothelin in Endothelial cells von Pulmonalarterien gebildet. Nach Bindung von Endothelin-1 an den Endothelinrezeptor ET-A und ET-B kommt es zu Vasokonstriktion und Proliferation von glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien. Diese Effekte können in der pulmonalen Hochdrucktherapie durch Gabe von Endothelinrezeptor-Antagonisten gehemmt werden.

NO-Signalweg (NO pathway)

Durch endotheliale NO-Synthasen wird aus L-Arginin in den Endothelzellen von Pulmonalarterien L-Citrullin und NO gebildet. Sowohl endogenes NO als auch exogen zugeführtes NO stimulieren über die NO-sGC-cGMP Signalkaskade die Bildung von cGMP mit vasodilatierenden und antiproliferativen Effekten auf die glatten Muskelzellen von Pulmonalarterien. Über Phosphodiesterase-5 Inhibitoren kann der Abbau von cGMP durch Phosphodiesterasen Typ-5 (PDE-5) gehemmt werden, so dass cGMP intrazellulär mit den gleichen Effekten ansteigt.

Prostazyklin-Signalweg (Prostacyclin pathway)

Endogenes Prostazyklin (Prostaglandin I₂) wird in Endothelzellen von Pulmonalarterien aus Arachnoidonsäure produziert. Über Bindung an Prostazyklinrezeptoren wird die Adenylatzyklase in glatten Muskelzellen von Pulmonalarterien stimuliert, so dass vermehrt cAMP intrazellulär gebildet werden kann. Somit können Vasodilatation und Antiproliferation durch cAMP-Anstieg durch Prostazyklin und seine medikamentösen Derivate gefördert werden.

Abkürzungen: NO Stickstoffmonoxid, sGC lösliche Guanylatzyklase, cGMP zyklisches Guanosinmonophosphat, cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat

5.1. Selektive pulmonale Vasodilatation durch NO

Inhalatives NO stellt einen potenten selektiven pulmonalen Vasodilatator [58, 77, 112] durch Stimulation der sGC und Anstieg von cGMP in den pulmonalen Gefäßmuskelzellen dar [65]. Inhaliertes NO flutet zwar schnell in der Lunge an, verliert aber relativ rasch seine relaxierende Wirkung nach Beendigung der Inhalation durch Oxidation zu Nitrit bzw. Nitrat und hoher Hb-Bindungsaffinität. Aufgrund der kurzen Wirkung, der damit bestehenden Lebensgefahr bei Eintreten einer Rebound-PH mit überschießendem pulmonalarteriellen Druckanstieg bei plötzlichem Abbruch der NO-Inhalation oder diskontinuierlichem Durchführen der NO-Inhalationen und problematischer Applikationsform konnte sich eine Langzeittherapie mittels inhalativem NO nicht durchsetzen können [5]. Die kurze pulmonale Wirksamkeit von NO und den hohen prädiktiven Wert bezüglich Behandelbarkeit mittels Kalziumantagonisten macht man sich bei der akuten Vasoreagibilitätstestung während einer pharmakologischen Testung bei Rechtsherzkatheteruntersuchungen von PH-Patienten zu nutze [3, 35, 100]. Neben inhalativem NO, das in einer Konzentration von 20 ppm über 5-10 min inhaliert wird, können auch andere kurzwirksame Testsubstanzen wie intravenöses Adenosin bzw. Prostazyklin oder inhalatives Iloprost verwendet werden, allerdings mit

geringerem prädiktivem Wert bezüglich Kalziumantagonistentherapie. Durch den vasodilatativen Effekt von NO, können bei einigen Patienten der pulmonalarterielle Druck und der pulmonale Gefäßwiderstand kurzfristig während der Applikation gesenkt werden [77].

Fällt der mPAP durch einen der drei genannten kurzwirksamen Vasodilatoren um mehr als 10 mmHg ab und liegt unter 40 mmHg bei leicht gesteigertem oder normalem Herzzeitvolumen, spricht man von einer akut positiven Vasoreagibilität oder positiver NO-Response nach der ESC-Definition [35]. Bei Gabe von Adenosin und Prostazyklin gelten eine Reduktion des PVR $\geq 20\%$ und des mPAP ≥ 10 mmHg als Responderkriterien nach deutschen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP).

Jedoch nur 10-15 % der iPAH Patienten weisen nach den ESC-Leitlinien eine positive NO-Antwort im akuten Vasoreagibilitätstest auf, nur die Hälfte von diesen Patienten profitieren klinisch und hämodynamisch von einer Langzeittherapie mit hochdosierten oralen Kalziumantagonisten.

Ausschließlich bei den Patienten mit einer positiven NO-Reaktion wie oben beschrieben, ist überhaupt eine Kalziumantagonisten-Therapie indiziert. PAH-Patienten, die nach einer hochdosierten oralen Mono-Kalziumantagonisten-Therapie nach circa einem Jahr fast normale hämodynamische Werte aufweisen und sich im NYHA-Stadium I oder II befinden, profitieren von einer Langzeittherapie [57, 100, 101]. Oftmals limitierende Faktoren bei Dosissteigerung stellen die arterielle Hypotonie, periphere Ödeme oder Interaktionen mit anderen Medikamenten wie Digoxin oder Diuretika dar, die zugleich die Nebenwirkungen der Kalziumantagonisten mildern sollen.

Eine Therapie mit Kalziumantagonisten sollte durch regelmäßige nicht-invasive oder invasive Verlaufskontrollen überwacht werden, da einige Patienten im Verlauf nicht mehr ausreichend auf diese Therapieoption nach den oben genannten Kriterien mit entsprechender Reduktion des mPAP reagieren und es eventuell zu einer unselektiven intrapulmonalen Vasodilatation mit Verschlechterung des Gasaustauschs und zunehmender Ventilations-/Perfusions-Fehlverteilung kommen kann. Eine negative akute Vasoreagibilitätstestung stellt eine relative Kontraindikation für Kalziumantagonisten dar, da es sonst durch Hemmung des Kalziumeinstroms über eine präferentielle Dilatation der systemischen Widerstandsgefäße und negative Inotropie zu arterieller Hypotension oder Schockzuständen kommen kann. Die meisten klinischen Studien wurden für die Therapie mit Nifedipin oder Diltiazem

durchgeführt, über Gabe und Wirkung von neueren Kalziumantagonisten auf pulmonale Hypertonie ist nur sehr wenig bekannt [100, 101].

5.2. Selektive pulmonale Vasodilatation durch PDE-5 Inhibitoren

Zu den PDE-5 Inhibitoren zählen Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil, wobei die letzten zwei Medikamente im Moment nicht zur Therapie des Lungenhochdrucks zugelassen sind [39], Tadalafil befindet sich in einer klinischen Phase III Prüfung. Alle genannten Medikamente greifen spezifisch in den NO-sGC-cGMP Signalweg durch Inhibition der Phosphodiesterase-5 ein [36, 40].

Sildenafil ist ein akuter potenter Vasodilatator der Lungengefäße, der oral appliziert wird. Er hemmt selektiv die Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5), wodurch cGMP Degradation gehemmt wird und somit die cGMP-Konzentration intrazellulär ansteigt [73]. Neben den relaxierenden und antiproliferativen zellulären Effekte von cGMP auf glatte Muskelzellen, wird zusätzlich die Expression und Aktivität von PDE-5 Genen reduziert, die bei chronischer PH normalerweise erhöht ist [47]. Sildenafil führt sowohl zu einer selektiven pulmonalen Vasodilatation als auch zu einer selektiven intrapulmonalen Vasodilatation, so dass die Oxygenierung und das Ventilations-/Perfusionsverhältnis in der Lunge konstant bleiben oder verbessert werden [39, 40, 42].

Die Sildenafiltherapie hat sich vollständig in der medikamentösen Therapie etablieren können und stellt somit eine Therapieoption für pulmonale Hypertonie dar, welche in Amerika für NYHA-Klasse II-IV und in Europa für NYHA III zugelassen ist. Sildenafil kann auch in einer Kombinationstherapie mit z.B. inhalativem Iloprost -einem Prostanoid-Analogon [89]- oder Bosentan -einem Endothelinrezeptorantagonisten- verabreicht werden [37, 57]. Typische Nebenwirkungen sind in seltenen Fällen Farbsehstörungen (am ehesten aufgrund einer PDE-6 Komponente und hoher PDE-6 Aktivität in der Retina) [25], Kopfschmerzen, Flush, Nasenschleimhautschwellung und Hypotension sowie Diarrhoe. Priapismus tritt trotz hoher dauerhafter Dosierung bei PAH Patienten nicht auf.

In klinischen Studien wurde die Wirkung von Tadalafil und Vardenafil im Vergleich zu Sildenafil untersucht. Man stellte insbesondere fest, dass alle drei PDE-5 Inhibitoren zu einer pulmonal selektiven Vasodilatation führen, wobei Sildenafil und Tadalafil etwa gleich potent

wirken, aber Vardenafil über eine weniger stark ausgeprägte pulmonal selektive Gefäßerweiterung verfügt. Zusätzlich zeigt Sildenafil im Gegensatz zu den anderen zwei Medikamenten als einziger PDE-5 Hemmer eine intrapulmonal selektive Vasodilatation, so dass die arterielle Oxygenierung und der pulmonale Gasaustausch verbessert werden [40].

5.3. Prostazyklin und seine Derivate

5.3.1. Inhalatives Iloprost

Inhalatives Iloprost (Ilomedin®, Ventavis®) ist ein stabiles Prostazyklin bzw. Prostanoid-Analogon, das als erstes Medikament für die inhalative Therapie von PAH zugelassen wurde. Es wird mittels kleiner Ultraschall- oder Piezomembran-Inhalationsgeräte inhaliert, welche alveolengängiges Iloprost-Aerosol generieren [53]. Aufgrund seiner relativ kurzen Halbwertszeit (ca. bis zu 30 min) muss es entsprechend des Patientenzustandes, in der Regel 6-9-mal pro Tag, inhaliert werden [41]. Zugelassen ist dieses Medikament für PAH-Patienten mit einer NYHA-Klassifikation III-IV in den USA und für iPAH mit NYHA III in Europa. Zusätzlich ist Ventavis® in der Behandlung der nicht-operablen CTEPH in Australien und Neuseeland bei NYHA-Klasse III-IV zugelassen. Es senkt den Widerstand und pulmonalarteriellen Druck in den Lungengefäßen durch selektive pulmonale und intrapulmonale Vasodilatation infolge des cAMP-Anstiegs, und führt aufgrund der präferentiellen Deposition in gut ventilierten Arealen der Lunge nicht zu einer Perfusions-/Ventilations- Fehlverteilung in der Lunge oder zu einer Verschlechterung der arteriellen Oxygenierung [40, 51, 94, 112]. Im Allgemeinen ist es sehr gut verträglich, in einigen Fällen werden Reizhusten, Flush, Kopfschmerzen und Wärmegefühl nach der Inhalation beschrieben. Bei Überdosierung zeigen sich Kieferschmerzen, Hypotension, Übelkeit und Diarrhoe.

5.3.2. Intravenöses Prostazyklin

Intravenöses Prostazyklin (Epoprostenol) ist in der Therapie des Lungenhochdrucks für PAH-Patienten der NYHA Klasse III-IV in USA und Kanada und für iPAH NYHA III-IV in einigen EU-Ländern zugelassen. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von 3-5 min muss es

kontinuierlich intravenös über eine Infusionspumpe appliziert werden. Außerdem ist es nur in alkalischen Lösungen stabil. Es führt zu einer nicht selektiven Vasodilatation, d.h. sowohl Lungengefäße als auch systemische Gefäße können dosisabhängig erweitert werden. Typische Nebenwirkungen sind folglich Blutdruckabfall mit Hypotonie, Tachykardie, Flush, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Schmerzen in den Beinen. Auf pulmonaler Ebene kann sich der Gasaustausch und somit das Ventilations- und Perfusionsverhältnis in der Lungenstrombahn erheblich verschlechtern. Durch Applikation über eine Infusionspumpe kann es zu katheterassoziierten Infektionen und Sepsis kommen. Katheterdefekte oder Fehlfunktion der Infusionspumpe sind ebenfalls möglich [33]. Bei diskontinuierlicher Applikation besteht die große Gefahr, dass die plötzlich unbehandelte pulmonale Hypertonie überschießend reagiert und es zu einer sogenannten Rebound-PH kommt, die letal enden kann [51]. Aus all diesen Gründen wird die Indikation zur intravenösen Prostazyklingabe sehr streng gestellt und gilt nur für Patienten mit PAH, bei denen andere medikamentöse Therapiemöglichkeiten nicht ausreichend effektiv sind.

5.3.3. Treprostinil

Treprostinil zählt ebenfalls zu den stabilen Prostazyklin-Analoga mit einer verlängerten Halbwertszeit von 3-4 h nach systemischer Infusion. Es kann dauerhaft subkutan oder intravenös appliziert werden [7] und ist als subkutane Applikationsform zugelassen für PAH Patienten NYHA II-IV in Amerika, Kanada und Australien, für iPAH Patienten mit NYHA-Klasse III in Frankreich. Durch die subkutane Applikation können lokale Nebenwirkungen mit Reizung und Schmerzen an der Einstichstelle auftreten [57, 76, 97], so dass Treprostinil bei einigen Patienten mit PAH nur intravenös in Amerikan, Kanada und Israel verabreicht werden kann. Klinische Studien mit inhalativem Treprostinil [3, 16, 111] wurden durchgeführt, in denen Treprostinil inhalativ als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Sildenafil oder Bosentan eingesetzt wurde. Aufgrund der verlängerten Halbwertszeit ist eine 4 x tägliche Inhalation ausreichend, diese kann auch im Gegensatz zur Iloprost Inhalation in sehr kurzer Zeit erfolgen ohne relevante Nebenwirkungen.

5.3.4. Orales Beraprost

Beraprost ist ein Prostazyklin-Analogon, das nach oraler Einnahme eine Halbwertszeit von 35 min bis 40 min hat und die gleichen Nebenwirkungen wie intravenöses Prostazyklin aufweist. Zugelassen ist es insbesondere für iPAH-Patienten mit NYHA-Klasse II-III nur noch in Korea und Japan, aber nicht mehr in Amerika oder Europa, weil klinische Studien keine Verbesserung der hämodynamischen Parameter durch eine Langzeitapplikation von Beraprost versus Placebo nach 9-12 Monaten zeigen konnten [8].

5.4. Endothelinrezeptorantagonisten

Wir unterscheiden bei den Endothelinrezeptorantagonisten (ETRA) den dualen ETR-A und ETR-B-Inhibitor Bosentan und die selektiven ETR-A Inhibitoren Ambrisentan und Sitaxsentan.

Bosentan ist ein ETRA, der den Endothelin A- und Endothelin B-Rezeptor der glatten Muskelzellen und Endothelzellen blockiert und somit zur Vasodilatation und Hemmung von Proliferationsvorgängen führt [17, 102, 113]. Zugelassen ist diese orale Therapieform für PAH-Patienten NYHA III-IV in Amerika und NYHA III in Europa. Bosentan kann durch reversible Hemmung der Gallensalz-Transporterpumpe lebertoxisch wirken [78] und die Transaminasen müssen daher monatlich kontrolliert werden. Anämie und Ödeme wurden ebenfalls beschrieben. Männer sollten zusätzlich über Infertilität und Hodenatrophie als eine bei Tieren beobachtete Nebenwirkung aufgeklärt werden, bei Schwangeren kann es teratogen wirken.

Ambrisentan und Sitaxsentan [3, 92] sind selektive Endothelin A-Rezeptorantagonisten, wobei Sitaxsentan in Europa für PAH der NYHA-Klasse III im Jahre 2006 zugelassen wurde und Ambrisentan in den USA in 2007. Die klinische Effektivität aller drei ETRA scheint derzeit vergleichbar, allerdings wartet insbesondere Ambrisentan mit einer stark reduzierten Lebertoxizität auf. Über die selektive Blockade der Endothelin A-Rezeptoren wird einerseits die Vasokonstriktion und Proliferation glatter Muskelzellen gehemmt, andererseits über die nicht besetzten Endothelin B-Rezeptoren die NO-Produktion und Prostazyklinfreisetzung aus Endothelzellen gefördert.

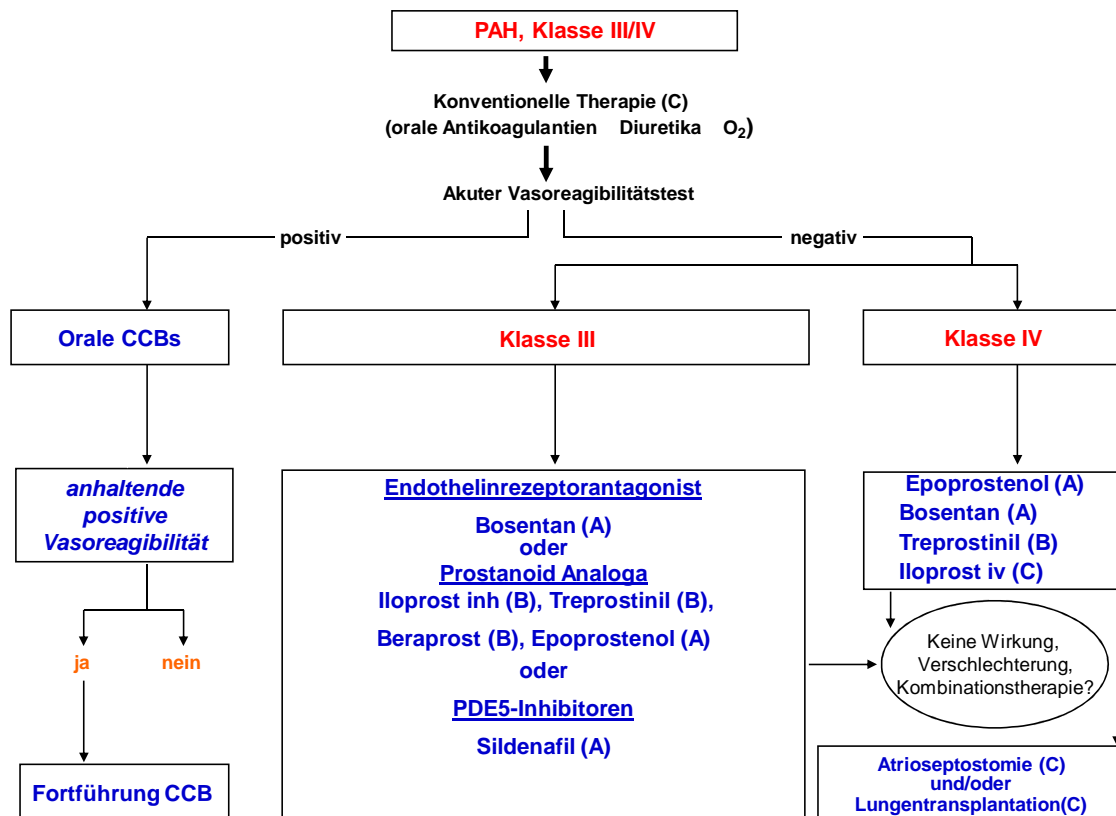


Abbildung 5 Algorithmus zur medikamentösen Therapie von pulmonaler Hypertonie (nach ESC Guidelines)

Der medikamentöse Therapiealgorithmus gilt für PH-Patienten mit PAH mit NYHA-Klasse III oder IV, da dieses Patientenkollektiv die größte Population in kontrollierten klinischen Studien dargestellt hat. Daten bezüglich PH-Patienten mit NYHA-Klasse I/II existieren nur bedingt. Die verschiedenen Behandlungsstrategien wurden an Patienten mit idiopathischer PAH, PAH assoziiert mit Sklerodermie oder Appetitzüglern evaluiert.

Neben der konservativen konventionellen Behandlung der PAH NYHA-Klasse III/IV mit u.a. oraler Antikoagulation, Diuretika und Sauerstofflangzeittherapie werden im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen ein medikamentöser Vasoreagibilitätstest (z.B. mit inhalativem NO) durchgeführt. Fällt dieser positiv aus, erfolgt eine Therapie mit Kalziumantagonisten unter regelmäßigen Verlaufskontrollen. Bei negativer Vasoreagibilität werden PAH-Patienten NYHA-Klasse III mit Endothelinrezeptorantagonisten, Prostanoid-Analoga oder PDE-5 Inhibitoren behandelt. Epoprostenol, Bosentan, Treprostinil oder intravenöses Iloprost können bei PAH NYHA-Klasse IV indiziert sein. Bei unzureichender medikamentöser Wirkung oder Verschlechterung sollte an eine Kombinationstherapie aus den eben genannten Medikamentengruppen bei Patienten mit PAH NYHA-Klasse III/IV gedacht werden. Ultima ratio können eine Atrioseptostomie und/oder Lungentransplantation durchgeführt werden.

Abkürzungen: CCB Kalziumantagonisten, PAH pulmonal-arterielle Hypertonie, NO Stickstoffmonoxid, PDE Phosphodiesterase

Die medikamentöse Therapie wurde anhand den ESC Guidelines (2004) und der aktuellen deutschen Leitlinie für Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie (2006) beschrieben [35, 78].

6. Neuer medikamentöser Therapieansatz: BAY 63-2521

6.1. BAY 63-2521

BAY 63-2521 ist ein von Bayer HealthCare AG (Wuppertal) entwickeltes, noch nicht zugelassenes Medikament, das vor allem in der medikamentösen Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, speziell von pulmonaler Hypertonie, eingesetzt werden soll. Erste klinische Studien wurden ab dem Jahr 2004 durchgeführt. Wir untersuchten BAY 63-2521 in einer nicht-randomisierten, nicht-verblindeten, Dosis-eskalierenden klinischen Phase II-Studie bei mittelgradiger bis schwergradiger pulmonaler Hypertonie (pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH), chronisch thromboembolische PH (CTEPH) oder PH aufgrund von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) (nach der klinischen Klassifikation von Venedig 2003, Gruppe 1, 3 und 4)). Es sollte dabei die Sicherheit, Tolerabilität und Wirksamkeit von BAY 63-2521 als Trinklösung überprüft und die Auswirkungen auf pulmonale und systemische hämodynamische Effekte sowie auf den Gasaustausch untersucht werden.

In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass es sich bei BAY 63-2521 um einen direkten Stimulator der löslichen Guanylatzyklase in vitro und in vivo handelt. BAY 63-2521 kann seine stimulierende Wirkung auf die Enzymaktivität der sCG unabhängig von endogenem NO entfalten, aber auch zusätzlich die Effekte von NO synergistisch verstärken, indem die Enzymempfindlichkeit der sCG bei niedrigem NO-Gehalt erhöht wird.

Somit beeinflusst BAY 63-2521 die NO-sGC-cGMP Signaltransduktion, indem es die lösliche Guanylazylase NO-unabhängig stimulieren kann. Dadurch wird aus GTP durch Pyrophosphatabspaltung vermehrt cGMP gebildet, das intrazellulär in den Gefäßmuskelzellen der Pulmonalgefäße ansteigt. Durch diese Erhöhung der cGMP-Konzentration kommt es zur Vasodilatation und Drucksenkung in den Pulmonalgefäßen. Der bei PH erhöhte pulmonal-arterielle Druck wird gesenkt. Zusätzlich werden antiproliferative Prozesse aktiviert, Zellproliferation und Migration sowie Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation gehemmt. Dadurch scheint zu mindestens teilweise die durch PH bewirkte Herzhypertrophie und vaskuläres Remodeling reversibel zu sein. Über die Phosphodiesterasewirkung wird im Verlauf cGMP abgebaut und dessen intrazelluläre Konzentration reduziert [29]. Folglich wird über diese Kaskade die Stimulation der löslichen Guanylatzyklase durch den sGC Stimulator BAY 63-2521 gehemmt. Diese Signaltransduktion und die dadurch entstehenden

pathophysiologischen Effekte auf zellulärer und pulmonalarterieller Ebene nützte Bayer HealthCare AG zur Entwicklung eines neuen medikamentösen Therapieansatzes in der pulmonalen Hypertonie aus.

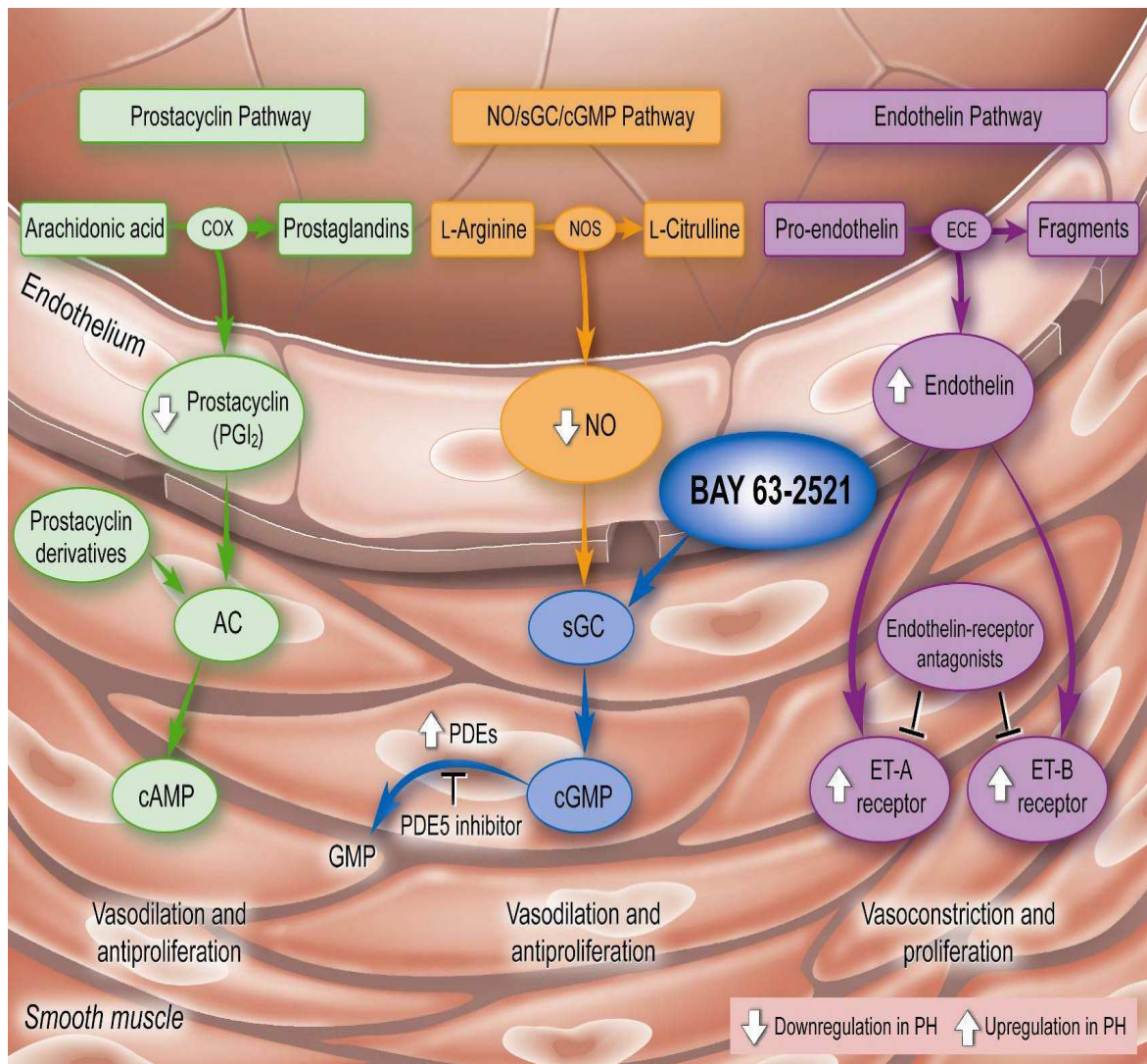


Abbildung 6 Der NO/sGC/cGMP-Signalweg als neuer Therapieansatz von BAY 63-2521 in der medikamentösen Therapie der pulmonalen Hypertonie (modifiziert nach Ghofrani, A.)

Im „NO/sGC/cGMP“-Signalweg wird in Endothelzellen von Pulmonalgefäßen L-Arginin durch die endotheliale NO-Synthase zu L-Citrullin unter Freisetzung von NO gespalten. NO verstärkt die Wirkung der löslichen Guanylatzyklase in glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien, so dass vermehrt cGMP intrazellulär entsteht. Folglich kommt es zur Vasodilatation und Proliferationshemmung auf zellulärer Ebene. Der Abbau von cGMP zu GMP durch Phosphodiesterasen kann außerdem durch PDE Inhibitoren reduziert werden, so dass cGMP ansteigt. BAY 63-2521 wirkt in diesem Signalweg als direkter Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, verstärkt die Wirkung von NO und steigert vasodilatative und antiproliferative Effekte. Als weitere medikamentöse Angriffsmöglichkeiten stellen sowohl das bei PH downregulierte Prostacyclin und die upregulierten Endothelinrezeptoren A und B dar.

6.2. Form von BAY 63-2521

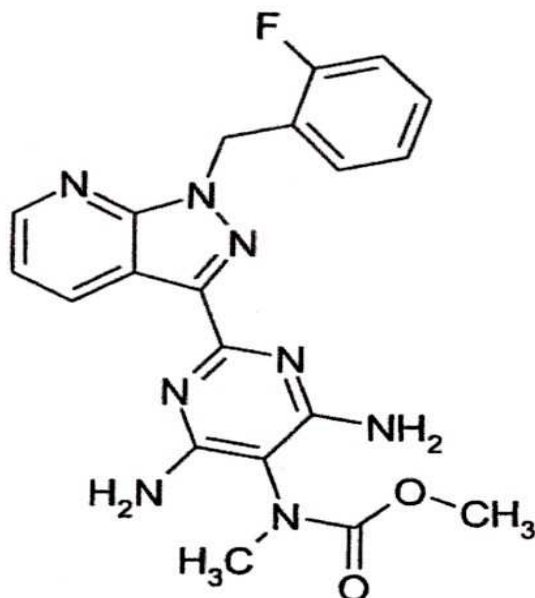


Abbildung 7 **Strukturformel von BAY 63-2521**

Bei der hier abgebildeten Strukturformel handelt es sich chemisch bei BAY 63-2521 um Methyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate. Die Summenformel lautet $C_{20}H_{19}FN_8O_2$.

Die molare Masse beträgt 422,42 g/mol.

BAY 63-2521 ist eine fast farblose, kristalline, nicht-hygroscopische und geruchslose Substanz, die als Festsubstanz gegenüber Temperatur, Licht und Feuchtigkeit stabil ist. Die Löslichkeit beträgt in 25° C warmen Wasser 6,6 mg/l, in Ethanol 830 mg/l, in 0,1 HCl (pH=1) 520 mg/l und in Pufferlösung (Phosphate; mit pH=7) 6,1 mg/l. Bei pH-Werten zwischen 1 und 4 weist BAY 63-2521 eine starke pH-Abhängigkeit auf. Wässrige Lösungen der

Testsubstanz sind wärmostabil, aber empfindlich gegenüber Peroxid-Oxidation. Unter Hydrolyse jedoch zeigt sich eine Stabilität zwischen pH 1 bis pH 7. Der pK-Wert beträgt 4,2. Bei lichtgeschützter Lagerung in braunen Glasflaschen besteht eine Stabilität bei 25° C/60 % relativer Luftfeuchtigkeit und 40° C/75 % relativer Luftfeuchtigkeit für 6 Monate.

BAY 63-2521 ist in drei Darreichungsformen hergestellt worden: in einer oralen Trinklösung und als IR- und MR-Tabletten. Außerdem sind entsprechende Plazebo-Präparate erhältlich.

Orale Lösung

Die orale Lösung (0,05 %, M/V) enthält 0,5 mg aktive Substanz pro ml, Polysorbat, Menthol und PEG. Dosierungen von BAY 63-2521 bis zu 25 mg, entsprechend 50 ml oraler Lösung, sind erhältlich. Sie ist in braunen Glasflaschen abgefüllt, um einen Lichtschutz zu gewährleisten. Die Lagerung sollte bei 2-4-8° C im Kühlschrank erfolgen. Nach Entnahme wird die geleeartige Lösung nach 2-4 h bei Raumtemperatur flüssiger und kann dann problemlos ohne Verdünnung appliziert werden. Die Trinklösung ist für 24 h bei Raumtemperatur stabil.

IR (immediate release) Tabletten

BAY 63-2521 IR Tabletten sind in einer Dosierungsstärke von 0,5 mg und 2,5 mg entwickelt worden, welche sich unter in vitro Testbedingungen schnell auflösen.

MR (modified release) Tabletten

BAY 63-2521 MR Tabletten sind in einer Dosisstärke von 2,5 mg verfügbar, welche ebenfalls unter in vitro Bedingungen entwickelt worden sind.

Wir verwendeten in unserer Untersuchungsstudie ausschließlich die orale Trinklösung von BAY 63-2521 SOL 0,05 % (M/V) 30 ml 020 ORAL, welche wie oben beschrieben 0,05 % BAY 63-2521 in einer Dosierung von 0,5 mg/ml enthält und für die Applikation von 0,25 mg-15 mg geeignet ist. In einer braunen Glasflasche, befüllt mit BAY 63-2521, sind 30 ml, entsprechend 15 mg, des Medikamentes enthalten.

6.3. Pharmakodynamik

6.3.1. Pharmakodynamische Effekte von BAY 63-2521 in vitro

In verschiedenen in vitro Testreihen wurde die spezifische Stimulierbarkeit von sGC durch BAY 63-2521 und NO-Donatoren wie DEA/NO sowohl einzeln als auch in Kombination getestet. Es zeigte sich, dass beide die sGC-Aktivität erhöhen und in Kombination ein synergistischer Effekt besteht. Die erzielte sGC-Stimulation durch BAY 63-2521 konnte aber auch nahezu komplett durch den sGC-Inhibitor ODQ geblockt werden. Durch weitere in vitro Tests bestätigte sich, dass BAY 63-2521 die sGC über einen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Mechanismus aktiviert.

In Gefäßendothelzellen kam es nach Stimulation der sGC durch BAY 63-2521 zu einem konzentrationsabhängigen Anstieg von cGMP, welcher wieder durch ODQ inhibiert werden konnte. Des Weiteren trat ein synergistischer Effekt bezüglich cGMP Bildung durch Stimulierung der sGC durch BAY 63-2521 in Kombination mit DEA/NO oder über Bradykinin freigesetztes endogenes NO ein, welcher auch für in vivo Tests von Bedeutung ist. In vitro stieg der cGMP-Spiegel in humanen Thrombozyten an und das Vasodilator-stimulierende Protein (VASP) als Substrat der PKG wurde phosphoryliert. Eine synergistische Wirkung von BAY 63-2521 und DEA/NO fiel im cGMP Anstieg und der VASP Phosphorylierung in humanen Thrombozyten auf. In Thrombozytenreichem humanen Plasma zeigten sich geringgradige Effekte bezüglich Kollagen, TRAP-6 und ADP-induzierter Thrombozytenaggregationshemmung. Bei unterschiedlichen Untersuchungen von Tiergefäßen und Geweben wie Arterien, Koronararterien, Venen und Corpus cavernosum kam es zu einer Vasorelaxation unter BAY 63-2521. In der Langendorff Herzpräparation konnte der Koronarperfusionsdruck durch BAY-Gabe dosisabhängig gesenkt werden, ohne dass der linksventrikuläre Druck oder die Herzrate signifikant beeinflusst wurden.

6.3.2. Pharmakodynamische Effekte von BAY 63-2521 in vivo

In vivo Untersuchungen mit BAY 63-2521 wurden an Hunden und Ratten durchgeführt. In der Testreihe mit narkotisierten Hunden bei i.v. Applikation von BAY 63-2521 (1-100µg/kg) kam es dosisabhängig zur Reduktion des mittleren arteriellen Drucks und zum Anstieg der

Sauerstoffsättigung im Koronarsinusblut und des koronaren Blutflusses sowie mäßiger Zunahme der Herzfrequenz.

Bei hypertensiven und normotensiven Ratten fiel nach Gabe von BAY 63-2521 ebenfalls, konzentrationsabhängig, ein Blutdruckabfall und reflektorischer Herzfrequenzanstieg auf, aber ohne Tachyphylaxie bei repetitiver Dosierung von BAY 63-2521. Intraduodenale Applikation von BAY 63-2521 (0,1 mg/kg-0,3 mg/kg) führte zu einer Vasodilatation mit Reduktion des totalen peripheren Widerstands und des Blutdrucks sowie Anstieg des HZV mit schwacher reflektorischer sympathomimetischer Aktivierung- vor allem bei hoher Dosierung in narkotisierten Hunden.

Bei männlichen Chinchilla-Kaninchen kam es, dosisabhängig, nach intravenöser und oraler BAY 63-2521 Gabe, zu einer reversiblen Peniserektilität ausschließlich unter sexueller Stimulation.

In ApoE knock-out Mäusen konnte nach 14-wöchiger oraler BAY 63-2521 Gabe ein antiatherosklerotischer Effekt durch Plaquereduktion in der Aorta beobachtet werden. Antithrombotische Effekte wurden bei Ratten beobachtet, die ebenfalls BAY 63-2521 oral appliziert bekamen.

Zusätzlich wird BAY 63-2521 zu einem aktiven Metaboliten M-1 (BAY 60-4552) abgebaut, der ebenfalls dosisabhängig über Vasodilatation zur Reduktion des Blutdrucks und zum mäßigen reflektorischen Herzfrequenzanstieg bei Hunden und Ratten geführt hat, aber nicht so potent wirkt wie BAY 63-2521.

Beim gesunden Menschen verfügt BAY 60-4552 nur über etwa ein Drittel (10-30 %) der pharmakologischen Aktivität seiner Muttersubstanz.

6.3.3. Pharmakodynamische Interaktionen

Die Wirkung von BAY 63-2521 zusammen mit Nifedipin oder organischen Nitraten wie Glyceroltrinitrat (GTN) wurde bei Ratten und Hunden getestet. Es fiel auf, dass sich die blutdrucksenkende Wirkung des sGC Stimulators in Anwesenheit von GTN bzw. Nifedipin verstärkte, aber sich die Einzelwirkungen in der Summe bei kombinierter Gabe nicht addieren. Im Vergleich zu in vitro Testungen fiel der synergistische Effekt von NO und sGC nicht so stark aus.

6.4. Pharmakologie in vivo

Pharmakologische Wirkungen und eventuell relevante Nebenwirkungen von BAY 63-2521 auf das kardiovaskuläre und respiratorische System, das Blutsystem, die Nierenfunktion, den Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem sowie auf den Lipidmetabolismus und Blutglukosespiegel wurden in vivo getestet.

Diese in vivo Untersuchungen wurden an Hunden und Ratten durchgeführt.

Nach Gabe von BAY 63-2521 kam es wie schon beschrieben im kardiovaskulären System von Hunden zur Vasodilatation mit Reduktion des totalen peripheren Widerstandes, Blutdruckabfall und Anstieg des HZV begleitend von einer schwachen reflektorischen, sympathomimetischen Reaktion mit Herzfrequenzanstieg dosisabhängig. Im EKG kann eine Verkürzung des PQ- und QT-Intervalls bei Herzfrequenzanstieg auffallen, das QRS-Intervall bleibt unverändert. BAY 63-2521 verfügt über kein relevantes proarrhythmisches Potential. Der hERG K⁺-Kanal wurde nicht beeinflusst.

Im Blutsystem von Ratten veränderten sich die Blutgerinnung, die Leukozytenzahl und die Thrombozytenzahl nicht. Nur bei einigen Ratten kam es zu Beginn zu einer Reduktion von Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit wahrscheinlich durch Hämodilution in Folge der akuten Vasodilatation. Es gab keine Anzeichen für eine Hämolyse.

Der Blutglukosespiegel war geringgradig erhöht, wahrscheinlich durch die durch die reflektorische sympathomimetische Reaktion einsetzende Glykogenolyse. Bei hohen Dosen kam es zusätzlich bei Ratten zu einer verminderten Urinausscheidung und Hemmung der gastrointestinalen Motilität am ehesten aufgrund von Vasodilatation und Relaxation glatter Muskelzellen.

Im respiratorischen System, in der Lungenmechanik oder im Säure-Basen-Haushalt von Hunden zeigten sich keine Veränderungen. Die ZNS Funktion und der Lipidstoffwechsel waren bei Ratten unter Applikation von BAY 63-2521 unauffällig.

6.5. Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Daten von BAY 63-2521 wurden an Wistar Ratten und Beagles erhoben. Außerdem wurden weitere in vitro Studien bezüglich Plasmaproteinbindung, Blutzell-/Plasmaverteilung und Medikamentenmetabolismus durchgeführt.

Die totale Plasmaclearance und die Volumenverteilung von BAY 63-2521 waren bei Ratten und Hunden moderat, die orale Bioverfügbarkeit bei Ratten mäßig, bei Hunden hoch. Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei ihnen 1-2 h. Die Plasmakonzentration wurde bei repetitiver Gabe von BAY 63-2521 nicht relevant beeinflusst.

Die Proteinbindung von BAY 63-2521 und seines M 1-Metaboliten war moderat bis hoch und speziesabhängig. BAY 63-2521 bindet überwiegend an Serumalbumin und alpha 1-saurem Glykoprotein in humanem Plasma.

Durch enzymatische Biotransformation wird BAY 63-2521 in der Phase-I-Reaktion in N-demethylation umgewandelt, das dann zu seinem pharmakologisch aktiven Metaboliten M-1 (BAY 60-4552) wird. Die enzymatische Oxidation von BAY 63-2521 findet hauptsächlich in der Leber statt und wird überwiegend durch Cytochrom P (CYP) 3A4 beim Menschen katalysiert. Phase II-Reaktionen fanden nur in Hepatozyten von Ratten statt. Insgesamt kann das Risiko für medikamentöse Interaktionen durch Induktion von CYP1A2 und 3A4 oder durch Inhibition von CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 durch BAY 63-2521 als gering eingestuft werden.

BAY 63-2521 wird vor allem biliär-fäkal ausgeschieden.

6.6. Toxizität

Zur Überprüfung der Toxizität von BAY 63-2521 wurden verschiedene nicht klinische Studien mit unterschiedlichen Einzel- oder repetitiven Dosen der Testsubstanz an Ratten, Mäusen und Hunden durchgeführt.

BAY 63-2521 wurde nach wiederholter Applikation überwiegend gut vertragen.

Außerdem wurde BAY 63-2521 auf mutagene Wirkungen untersucht.

Nach jetzigen Erkenntnissen besteht kein genotoxisches, zytotoxisches oder phototoxisches Risiko für Menschen.

Die erwähnten Daten über BAY 63-2521 wurden anhand von Auswertungen und Studien aus den Labaratorien von Bayer HealthCare AG erstellt.

7. Material und Methoden

7.1. Material

- BAY 63-2521 BayerHealth Care AG, Wuppertal, Deutschland
- Sildenafil Pfizer Limited, GB
- Stickstoff Messer Griessheim, Frankfurt, Deutschland
- Sauerstoff Messer Griessheim, Frankfurt, Deutschland
- Heparin-Natrium- 25000 ratiopharm, ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland
- NaCl 0,9 % B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
- Xylocain 2 % Astra Zeneca GmbH, Wedel, Deutschland
- Cephalozin Fresenius, Fresenius Kabi, Deutschland
- MIGET
- Optineb-Inhalationssystem Nebu-TEC GmbH, Elsenfeld, Deutschland
- Combitrans Monitoring Set B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
- Intradyn TM 8F Basic Intensive Care Kit, Braun, USA
- 4 lumiger Swan-Ganz-Katheter Typ 131 HF 7 mit AMC Thromboshield, Edwards Lifesciences, USA
- CO-Set, Edwards Lifesciences, USA
- Cardiac Output Computer, Hewlett Packard, Deutschland
- Agilent M 1180A EKG-Monitor
- Druckaufnehmer Agilent, Böblingen, Deutschland
- CO-Modul Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland
- Blutgasanalysemessgerät Radiometer, Copenhagen, Dänemark
- Kalibrierte Waage, Anzeigebereich bis 1 mg
- Trinkglas ca. 250 ml
- Polypropylen Tubes (Reaktionsgefäß), Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
- Li-Heparin (LH) Monovetten, Sarstedt, Deutschland
- S-Monovetten, Sarstedt, Deutschland
- Einmalspritzen Braun Injekt F 1 ml, Braun Injekt 2 ml, 5 ml, 10 ml
B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

- Vasofix Braunüle, 20 G x 1 ¼ (1,1 x 33 mm) B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

7.2. Aufbau und Ablauf einer Rechtsherzkatheteruntersuchung
mit pharmakologischer Testung

7.2.1. Rechtsherzkatheteruntersuchung und Monitoring

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie verschiedener Ätiologien durchgeführt. Da diese Untersuchung mögliche Risiken und Komplikationen beinhaltet, wurde die Indikation streng gestellt. Insbesondere diente dabei der Rechtsherzkatheter zur Evaluation von Therapieoptionen für den einzelnen Patienten und zur Kontrolle und Optimierung der jeweiligen medikamentösen Therapie, indem die Druck- und Widerstandsverhältnisse in den Pulmonalgefäßen gemessen wurden.

Voraussetzungen für eine solche Untersuchung war das schriftliche Einverständnis des Patienten, der rechtzeitig über den Ablauf, die Risiken und Komplikationen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung aufgeklärt wurde.

Zuvor wurde sichergestellt, dass der Gerinnungsstatus des Patienten anhand der Bestimmung von INR, Quick und PTT im Normbereich liegt, ggf. wurde eine antikoagulative Therapie mit Marcumar® circa eine Woche vor der Testung abgesetzt und auf eine alternative Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin umgestellt.

Nachdem der Patient in das Katheterlabor gebracht wurde, wurde zunächst ein intensivmedizinisches Monitoring angeschlossen. Dazu wurde ein 3-Kanal-EKG mit Einthoven-Extremitätenableitung und ein Fingerclip Sensor zur Messung der kapillären Sauerstoffsättigung (SpO₂) angelegt. Die Blutdruckmessung erfolgte zunächst nicht-invasiv. Zur Applikation einer Antibiotikaphylaxe und isotoner 0,9 % NaCL-Lösung wurde ein peripher venöser Zugang (Braunüle®) gelegt. Zusätzlich wurde unter sterilen Bedingungen mittels einer 21 G Braunüle® eine Punktion der Arteria radialis durchgeführt, sofern der Allen-Test negativ war. Nur in seltenen Fällen musste die Arteria femoralis als Zugangsweg für eine invasive Blutdruckmessung gewählt werden.

So konnte nach Anschluß des arteriellen „Combitrans Monitoring Sets“ (Braun, Melsungen AG, Germany), eines elektromechanischen Druckwandlers, kontinuierlich der systemische Druck (SAP) am Agilent M1180A EKG-Monitor überwacht werden. Außerdem konnte über diesen arteriellen Zugang arterielles Blut für die Blutgasanalysen (BGA) und für die MIGET-Untersuchung entnommen werden.

Nach sonographischer Kontrolle der Halsgefäße wurde die Punktionsstelle steril abgedeckt und durch Lokalanästhesie (Xylocain 2 %®, AstraZeneca GmbH, Wedel) betäubt. Unter sterilen Bedingungen wurde daraufhin mittels Seldinger-Technik eine Schleuse der Größe 8F (Intradyn TM 8F Basic Intensive Care Kit®, Fi. Braun, USA) in die Vena jugularis interna gelegt, worüber schließlich der 4-lumige Swan-Ganz-Katheter (Typ 131HF7 mit AMC Thromboshield, Edwards Lifesciences LLC, USA) in die Arteria pulmonalis bis zur Wedge-Position unter Monitoringkontrolle eingeschwenkt werden konnte. Dazu war der Katheter über ein venöses Combitrans Monitoring Set mittels Druckaufnehmer an den Überwachungsmonitor angeschlossen worden. Um Thromben am Katheter zu verhindern, wurden 5000 I.E. Heparin über die Schleuse appliziert.

Der pulmonalarterielle Druck (PAP) wurde kontinuierlich registriert und der mittlere pulmonalkapilläre Verschlussdruck (Wedgedruck) wurde intermittierend durch Aufblasen des Ballons an der Katheterspitze in einem distalen Pulmonalgefäß bestimmt. Durch Bestimmung des Wedge-Drucks, der dem linksarteriellen Druck entspricht, können anhand erhöhter Werte linksatriale oder linksventrikuläre Erkrankungen ausgeschlossen werden. Der zentrale Venendruck (ZVD) war ebenfalls zu bestimmen.

Zusätzlich wurde der Katheter mit einem Cardiac-Output-Computer der Fi. Hewlett Packard (Germany) und einer Kühlschlauchspirale (CO-Set, Edwards Lifesciences, USA) verbunden. Somit konnte mittels Thermodilutionstechnik das Herzzeitvolumen, auch als cardiac output (CO) bezeichnet, bestimmt werden. Dazu wurde über eine 10 ml-Injektionsspritze dem Patienten ein Bolus von 10 ml einer mit Eis gekühlten, sterilen, isotonen Kochsalzlösung über das proximale Katheterende in den rechten Vorhof injiziert, welcher via venösem Blutfluss über den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie gelangte. Dort konnte die durch das Kälteinjektat erzeugte Kinetik der Temperaturabnahme am Thermistor proximal vom Swan-Ganz-Katheterende durch den Cardiac output Computer registriert werden. Wenn man den Verlauf der Temperaturveränderung in einer Kurve graphisch darstellt, entspricht die Fläche unter der Kurve dem zu bestimmendem Herzzeitvolumen. Durch Integralbildung wird dann das Herzzeitvolumen nach der Stewart-Hamilton-Gleichung berechnet [117]. Anhand von den mPAP-, Wedge- und CO-Werten kann außerdem der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) errechnet werden ($PVR = (mPAP - PCWP) / CO \cdot 80$; Einheit $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, Anlage 2).

Zur Prophylaxe von Katheter-assoziierten Infektionen infundierten wir jedem Patienten ein Antibiotikum (2 gr. Cephalozin-Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland) als Kurzinfusion.

Die pharmakologischen Untersuchungen begannen bei entspanntem Patienten immer mit zwei Grundmessungen (Baseline bzw. Base 1 und 2) mit Bestimmung aller hämodynamischen systemischen und pulmonalen Parametern, die im Abstand von 10-15 min durchgeführt wurden; arterielle und venöse Blutgasanalysen mit Bestimmung von PaO_2 , PaCO_2 , pH, Basenexzess, arterieller und venöser Sättigung wurden jeweils entnommen. Bei schlechten Gasen mit einem $\text{SpO}_2 < 90 \%$ bzw. $\text{PaO}_2 < 60\text{-}65 \text{ mmHg}$ erfolgte die Gabe von Sauerstoff über eine Nasenbrille während der gesamten Untersuchung. Nach der NO-Inhalation erfolgte dann die orale Applikation der Testmedikation BAY 63-2521 in löslicher Form, welche 5-6 Stunden nachbeobachtet wurde. Die hämodynamischen Werte wurden zu festgelegten Zeitpunkten am Rechtsherzkatheter erhoben und die Blutproben- und Exhalationsentnahme für die MIGET-Untersuchung erfolgte bei Baseline (Base 2), unter NO-Inhalation sowie unter BAY 63-2521 Wirkung.

7.2.2. NO-Applikation

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein unsichtbares, chlorig riechendes Gas [58], welches aus einer Gasflasche über einen Verbindungsschlauch und über ein Optineb®-Inhalationssystem (Nebu-TEC GmbH, Elsenfeld) appliziert wurde. Über den Inspirationsschenkel und das Mundstück inhalierte der Patient kontinuierlich eine NO-Konzentration von 10-20 ppm für 5-10 min. Die Nasenatmung wurde durch eine Nasenklemme verhindert.

Nach Anfluten von NO wurden zum Ende der NO-Applikation alle hämodynamischen Daten erhoben, venöse und arterielle Blutgase und die für die MIGET erforderlichen arteriellen und venösen Blutproben sowie die Exhalationsproben gleichzeitig abgenommen. Auf NO-Nebenwirkungen wurde geachtet. Start und Endzeitpunkt der Inhalation wurden notiert.

7.2.3. BAY 63-2521-Applikation und Management

Die klinische Studie mit BAY 63-2521 kann in drei Phasen eingeteilt werden:

1. „pre-study“- Phase
2. Studienphase A mit Dosisfindung und ansteigender Dosierung von BAY 63-2521
3. Studienphase B mit Vasoreaktivitätstestung von BAY 63-2521 in einer Einmaldosierung von BAY 63-2521

1. „pre-study“- Phase

In der sogenannten „pre-study“-Phase der BAY 63-2521 Studie wurden die in die Studie eingeschlossenen Patienten [n=19] ärztlich visitiert, über die Rechtsherzkatheteruntersuchung und die Testungsmedikation informiert und rechtswirksam aufgeklärt. Klinische Untersuchungen und notwendige apparative Diagnostik wurden vor der pharmakologischen Rechtsherzkathetertestung mit BAY 63-2521 durchgeführt.

Ein Tag vor dem eigentlichen Testungstermin wurde bei den Patienten der nicht-invasive arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung mittels eines Fingerclips gemessen. Körpergröße und Körpergewicht wurden erfragt. Ein 12-Kanal-EKG wurde geschrieben und venöses Blut zur Analyse von hämatologischen und laborchemischen Werten (kleines Blutbild, Elektrolyte, Leberenzyme, Gerinnung, Entzündungswerte) abgenommen, ggf. wurde eine Urinanalyse oder Schwangerschaftstest veranlasst.

Zusätzlich wurde vor jeder Testung am Testungstag manuell der Blutdruck gemessen, Herzfrequenz (HR) und die Sauerstoffsättigung (SpO₂) notiert, nochmals laborchemische Blutwerte abgenommen und ein 12-Kanal-EKG veranlasst.

Während der pharmakologischen Rechtsherzkatheteruntersuchung untersuchten wir die hämodynamischen Effekte von BAY 63-2521 in verschiedenen Studienreihen.

Zunächst führten wir im Rahmen der Studienphase A eine Dosisfindung an 4 verschiedenen Patienten [n=4] durch, um die entsprechende kumulative Konzentration des Medikamentes möglichst ohne Nebenwirkungen herauszufinden.

Zwei Patienten erhielten 0,5 mg - 1 mg - 1 mg BAY 63-2521 und zwei weitere Patienten 1 mg - 2 mg - 2 mg BAY 63-2521. Erst danach erhielten die nächsten Patientengruppen [n=15] innerhalb der Studienphase B eine Einmaldosis mit entweder 2,5 mg (=5 ml) [n=10]

oder 1 mg (=2 ml) [n=5] der Testsubstanz BAY 63-2521. Innerhalb aller Studienprotokolle wurde die Testsubstanz in einer oralen Lösungsform als Trinklösung vom Patienten eingenommen.

Bei jeder Testung sollte jedoch beachtet werden, dass das Medikament bei 4-8° C kühl gelagert werden muss und man es daher mindestens 2 Stunden vor Applikation (2-4 h) bei Raumtemperatur erwärmen muss, so dass die gelartige Lösung flüssiger wird.

Für jeden Patienten wurde eine eigene Flasche, gefüllt mit BAY 63-2521, benutzt, aus welcher die Medikamentenkonzentration entsprechend des Studienprotokolls dosiert wurde. Die BAY 63-2521-Gabe erfolgte bei jedem Patienten nach einer mindestens 8-stündigen Nahrungskarenz. Zwingend erforderlich war es, die bisherige medikamentöse Therapie des Lungenhochdrucks rechtzeitig abzusetzen und die Auswaschzeit des jeweiligen Medikamentes zu beachten. Für Kalziumantagonisten und PDE-5 Inhibitoren betrug diese 12 h.

Jeweils vor und nach einer BAY 63-2521-Applikation haben wir zur Kontrolle der Dosierung von BAY 63-2521 die verwendete Spritze mit und ohne BAY 63-2521-Medikament auf einer kalibrierten Feinwaage gewogen und das Gewicht in der Studiendokumentation vor und nach Applikation notiert. Je nach Dosierung verwendeten wir für eine zu applizierende Dosis BAY 63-2521 von 0,5 mg-1 mg eine 2 ml Spritze und für 1 mg-2,5 mg eine 5 ml Spritze.

2. Studienphase A mit Dosisfindung und ansteigender Dosierung von BAY 63-2521

Das Studienprotokoll für die Dosisfindung von BAY 63-2521 in der Studienphase A sah wie folgt aus (Abb. 8, 10):

Es wurden zwei Patienten in der ersten Dosisfindungsgruppe mit einer stündlich ansteigenden BAY 63-2521 Dosierung von 0,5 mg - 1 mg - 1 mg (kumulativ 2,5 mg) [n=2] oraler Trinklösung während der Rechtsherzkatheteruntersuchung getestet.

Nach Legen eines Swan-Ganz-Rechtsherzkatheters führten wir zunächst zu Testungsbeginn zwei Grundmessungen, sog. Baseline, als Base 1 und Base 2 im Abstand von 10-15 min durch. Falls die Sauerstoffsättigung, gemessen am Fingerclip, bei diesen Messreihen unter < 90 % lag, erhielt der Patient, wie oben schon beschrieben, während der gesamten Kathetertestung zusätzlich Sauerstoff über eine Nasenbrille oder wenn bereits als Hausmedikation eine Sauerstofflangzeittherapie indiziert war.

Nach der Base 2-Messung warteten wir 30 min, bevor wir mit der NO-Inhalation beginnen konnten. Der Patient inhalierte nach dieser Karenzzeit für 5-10 min NO mit einer Konzentration von 10-20 ppm bis zum Erreichen der maximalen pulmonalen Vasodilatation. Messreihen wurden somit bei Beginn der NO-Inhalation (NO-Start) und zum Ende der NO-Inhalation (NO-Ende) durchgeführt. 30 min nach der NO-Inhalation folgte eine weitere Base-Messung (Base 3 bzw. Zeitpunkt 30 min nach NO).

Danach wurde zum Zeitpunkt „BAY Null“ die Trinklösung BAY 63-2521 in einer Dosis von 0,5 mg p.o. erstmalig appliziert, gemäß der Studienphase A im Rahmen des Studienprotokolls BAY 63-2521 0,5-1-1 mg. BAY 63-2521 konnte dabei direkt unverdünnt aus der Spritze, mit der man das Medikament aufgezogen hat, in den Mund gegeben werden oder in ein Trinkglas gefüllt werden. Nach Applikation aus der Spritze erhielt der Patient nicht kohlenensäurehaltiges Mineralwasser oder Leitungswasser (max. 100 ml) zum Nachtrinken. Wenn dieser jedoch das Medikament aus einem Trinkglas unverdünnt oral erhielt, sollte das Trinkglas nach Applikation mit zwei mal jeweils 120 ml Mineralwasser oder Leitungswasser gefüllt und sofort ausgetrunken werden.

Die erste BAY 63-2521-Applikation wurde 60 min lang nachbeobachtet und viertelstündlich entsprechende Messungen durchgeführt. Nach einer Stunde konnte dann die zweite Applikation von BAY 63-2521 in einer Dosierung von 1 mg p.o. als Trinklösung erfolgen. Die medikamentöse Wirkung wurde hierbei bei BAY 63-2521-Gabe und 30 min später untersucht. Folglich führten wir die dritte BAY 63-2521-Applikation von 1 mg oraler Trinklösung durch, die zeitlich 2 h nach der ersten BAY 63-2521-Applikation und 1 h nach der zweiten BAY 63-2521-Applikation stattfand. Die Wirkung von BAY 63-2521 wurde daraufhin mit hämodynamischen Messungen über den Rechtsherzkatheter jeweils halbstündig für weitere 3-4 h nach dritter BAY 63-2521-Applikation beobachtet.

Zu allen Messzeitpunkten (Base 1, Base 2, NO-Start, NO-Ende, 30 min nach NO, 1. BAY 63-2521-Applikation + 15 min, 30 min, 45 min danach, 2. BAY 63-2521-Applikation + 30 min danach, 3. BAY 63-2521-Applikation + 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 180 min bis 240 min danach) der Testungsreihe BAY 63-2521 0,5-1-1 mg wurden der arterielle Blutdruck (systolisch/diastolisch, Mittelwert mSAP), die Herzfrequenz (HR) über kontinuierliches EKG-Monitoring und Sauerstoffsättigung (SpO₂-Werte) über den Fingerclip gemessen sowie hämodynamische Daten am Swan-Ganz-Rechtsherzkatheter erfasst. Zur Beurteilung der Hämodynamik konnten direkt der systemische Blutdruck (systolisch/diastolisch, MAP) über Blutdruckmessung und das Herzzeitvolumen (CO),

der zentral venöse Druck (ZVD), die Lungenarteriendrucke (PA systolisch/diastolisch, mPAP) und der Wedgedruck über den Rechtsherzkatheter gemessen werden (Normwerte siehe Anlage 1). Systemischer vaskulärer Widerstand (SVR), pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR), und die jeweiligen Indexparameter SVRi, PVRi und Herzindex (CI) wurden anhand standardisierter Formeln berechnet (Anlage 2).

Zusätzlich wurden zu den Messzeitpunkten Base 2, NO-Ende, 1. BAY 63-2521-Applikation, 2. BAY 63-2521-Applikation, 3. BAY 63-2521-Applikation und 60 min nach der dritten BAY 63-2521-Gabe venöse und arterielle Blutproben für die Blutgasanalyse per Astrup abgenommen sowie die MIGET-Untersuchung durchgeführt. Für letztere wurde gemäß Studienprotokoll venöses und arterielles Blut entnommen und die Exhalation bestimmt.

Die Blutentnahmen für die pharmakokinetische Untersuchung erfolgten zur ersten BAY 63-2521-Applikation (arteriell sowie venös) und 8 h, 24 h und 36 h (venöses Blut) nach der ersten BAY 63-2521-Gabe nach Beendigung der Testung.

Ebenfalls nach der Testung wurden der systemische Blutdruck nicht invasiv, die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung nach 8-12 h, 24 h, 36-48 h nach der ersten BAY 63-2521-Applikation gemessen sowie nach unerwarteten Wirkungen und Nebenwirkungen gefragt. Der Patient wurde zusätzlich während der Testung nach Veränderungen befragt, speziell vor und nach NO-Inhalation, bei BAY 63-2521-Applikationen und 1 h, 2 h, und 3-4 h nach der dritten BAY 63-2521-Einnahme. Außerdem wurde nach 24 h und nach 36-48 h nach der ersten BAY 63-2521-Gabe ein 12-Kanal-EKG geschrieben und klinisch chemische und hämatologische Laborparameter bestimmt, also am ersten und zweiten Tag nach Testungsende.

Eine abschließende klinische Untersuchung des Patienten erfolgte nach 36-48 h nach der ersten BAY 63-2521-Applikation, somit am zweiten Tag nach Testungsende.

Der für das Studienprotokoll Dosisfindung BAY 63-2521 0,5 mg - 1 mg - 1 mg beschriebenen Ablauf der Testungsreihe wurde äquivalent für zwei weitere Patienten mit pulmonaler Hypertonie [n=2] übernommen. Zur Festlegung der Dosierungsstärke von BAY 63-2521 veränderten wir in dieser zweiten Dosisfindungsgruppe ausschließlich die Konzentration des Testungsmedikamentes, so dass wir die maximale klinische Wirkung ohne Verlust an medikamentöser Sicherheit und Tolerabilität erzielen konnten.

Die Patienten bekamen BAY 63-2521 nach dem Dosierungsschema 1 mg - 2 mg - 2 mg (kumulative Dosis 5 mg) [n=2] als Trinklösung verabreicht. Die erste BAY 63-2521-Applikation wurde nach NO-Inhalation und Durchführen einer Base 3 appliziert. 1 h und 2 h nach der ersten BAY 63-2521 Einnahme wurde die Dosierung von BAY 63-2521 auf jeweils 2 mg erhöht.

Die Dosistitration in der Studienphase A wurde beendet, sobald der mittlere arterielle Druck unter 60 mmHg fiel oder die Herzfrequenz über 140 Schläge pro Minute anstieg.

3. Studienphase B mit Vasoreaktivitätstestung von BAY 63-2521 in einer Einmaldosierung von BAY 63-2521

Da BAY 63-2521 von den Patienten bei stündlich ansteigender Dosierung (von 0,5 + 1 + 1 mg = 2,5 mg p.o. [n=2] bzw. 1 + 2 + 2 mg = 5 mg p.o. [n=2]) gut vertragen wurde, konnten wir in der Studienphase B mit einer Vasoreaktivitätstestung von BAY 63-2521 im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen fortfahren. Nach Studienprotokoll wurde in Studienphase B immer nur einmalig eine definierte Dosis der oralen Trinklösung von BAY 63-2521 in einer Konzentration von entweder 2,5 mg oder 1 mg während der Rechtsherzkatheteruntersuchung dem Patienten appliziert.

Wir führten zuerst die Testung mit 2,5 mg BAY 63-2521 an 10 Patienten [n=10] durch, daraufhin mit 1 mg an 5 weiteren PH-Patienten [n=5].

Der zeitliche Ablauf des Studienprotokolls (Studienphase B, Abb. 9, 10) bei oraler Einmaldosierung von BAY 63-2521 war für beide Patientengruppen und Dosierungen äquivalent.

Am Testungstag wurde vor der Rechtsherzkatheteruntersuchung ein 12-Kanal-EKG geschrieben, systemischer Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung gemessen und Blutwerte für Klinische Chemie und Hämatologie bestimmt. Nach Aufklärung und Einwilligung des Patienten wurden zu Beginn der pharmakologischen Testung nach Legen eines Swan-Ganz-Rechtsherzkatheters zwei Base-Messungen durchgeführt (Base 1 und 2). Eventuelle Sauerstoffgabe erfolgte wie oben beschrieben analog.

30 min nach Durchführen der zweiten Base ließen wir den Patienten NO mit einer Konzentration von 20 ppm für 5-10 min bis zur maximalen Vasoreagibilität inhalieren und erhoben hämodynamische Messwerte am Rechtsherzkatheter zu Beginn der NO-Inhalation (NO-Start) und zum Ende der NO-Inhalation (NO-Ende). Nach einer Beobachtungszeit von 30 min nach der erfolgten NO-Inhalation folgte die dritte Base-Messung (Base 3 bzw. 30 min nach NO). Erst danach applizierten wir zum Zeitpunkt „BAY Null“ die Trinklösung BAY 63-2521 entsprechend des Dosierungsschemas einmalig in einer Konzentration von 2,5 mg oder 1 mg unverdünnt per os.

Die Nachbeobachtungszeit betrug 5-6 h nach BAY 63-2521-Einnahme. Die medikamentöse Wirkung von BAY 63-2521 wurde somit mit den hämodynamischen Messwerten durch NO-Inhalation und den Baseline Werten nach NO-Inhalation verglichen.

Die hämodynamischen Parameter wurden zu allen Messzeitpunkten anhand des Swan-Ganz-Rechtsherzkatheters, der invasiven Blutdruckmessung und des EKG-Monitorings ermittelt, d.h. bei Base 1, Base 2, NO-Start der Inhalation, NO-Ende der Inhalation, 30 min nach NO-Inhalation (Base 3) und bei BAY 63-2521-Applikation sowie halbstündig bis stündlich in der Nachbeobachtungszeit der Medikation (nach 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min, 210 min, 240 min, 300 min). Gemessen wurden systemischer Blutdruck (RR systolisch/diastolisch, mSAP), HR, SpO₂, CO, ZVD, PAP systolisch/diastolisch, mPAP und Wedge. Berechnet wurden SVR, PVR, CI und SVR_i und PVR_i (Anlage 1, 2).

Zusätzlich wurde venöses und arterielles Blut zur Blutgasanalyse per Astrup zu den Messpunkten Base 2, NO-Ende, BAY 63-2521-Applikation und jeweils 1 h, 2 h, 3 h nach der BAY 63-2521-Einnahme abgenommen. Zeitgleich erfolgte entsprechend die MIGET-Untersuchung mit Abnahme von venösem und arteriellem Blut und Bestimmung der Exhalation.

Zur pharmakokinetischen Untersuchung des Blutplasmas wurde dem Patienten arterielles und venöses Blut bei BAY 63-2521-Applikation und venöses Blut je 8-12 h, 24 h und 36-48 h nach der BAY 63-2521-Applikation entnommen (Abb. 10).

Hierfür wurde bei jedem Patienten eine Blutprobe (2,7 ml) in eine 4,5 ml Li-Heparin (LH) Monovette, Sarstedt (BRD) abgenommen. Die Blutprobe wurde nach 2 Stunden für 5 min (2000 gr. und RT) zentrifugiert, innerhalb der nächsten 2 h in ein Polypropylen Tubes Eppendorf pipettiert und bei < -15° C eingefroren.

Die Auswertung per HPLC-MS Assays und Analysen bezüglich der Pharmakokinetik erfolgten nicht durch uns, sondern in den Laboren von Bayer HealthCare AG.

Schließlich wurden die Patienten explizit nach medikamentösen Wirkungen oder Nebenwirkungen vor und nach NO-Inhalation, bei BAY 63-2521-Applikation und 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5-6 h und 8-12 h, 24 h und 36-48 h nach BAY 63-2521-Einnahme gefragt.

Außerdem wurde zum Zeitpunkt 8-12 h, 24 h und 36-48 h nach BAY 63-2521-Einnahme zusätzlich wieder der Blutdruck, die Herzfrequenz und die Sättigung gemessen.

Am ersten und zweiten Tag nach der Testung wurde das 12-Kanal-EKG wiederholt und die klinisch chemischen und hämatologischen Blutwerte kontrolliert.

Am zweiten Tag nach Testungsende, nach 36-48 h nach der BAY 63-2521-Einnahme, erfolgte eine klinische Untersuchung durch einen Arzt.

Eine weitere ärztliche Vorstellung des Patienten oder telefonischer Kontakt zum Patienten, der an der Studienphase B teilgenommen hatte, erfolgte 7 Tage nach dem Testungstermin, um seinen Gesundheitszustand beurteilen zu können und um gesundheitliche Veränderungen bezüglich eventueller Wirkungen oder Nebenwirkungen von BAY 63-2521 zu erfragen. Bei Auftreten von klinischen Symptomen kann der Patient dann individuell engmaschig betreut werden. Liegen keine Veränderungen vor, findet ein Abschlussgespräch innerhalb eines Intervalls von spätestens 3 Monaten statt.

Zusammenfassend wurde somit in allen drei Studienphasen die Sicherheit und Tolerabilität von BAY 63-2521 durch Erheben von Vitalparametern und laborchemischen Standardparametern bewertet. Die subjektive Tolerabilität des Medikamentes wurde durch Befragen der Studienteilnehmer oder spontane Äußerungen des Patienten über Nebenwirkungen oder unerwartete Ereignisse festgestellt. Diese wurden klinisch anhand von drei Schweregraden als leicht, mittel oder schwer eingestuft und als Medikamenten-relevant oder nicht Medikamenten-relevant (Tab. 9) bewertet.

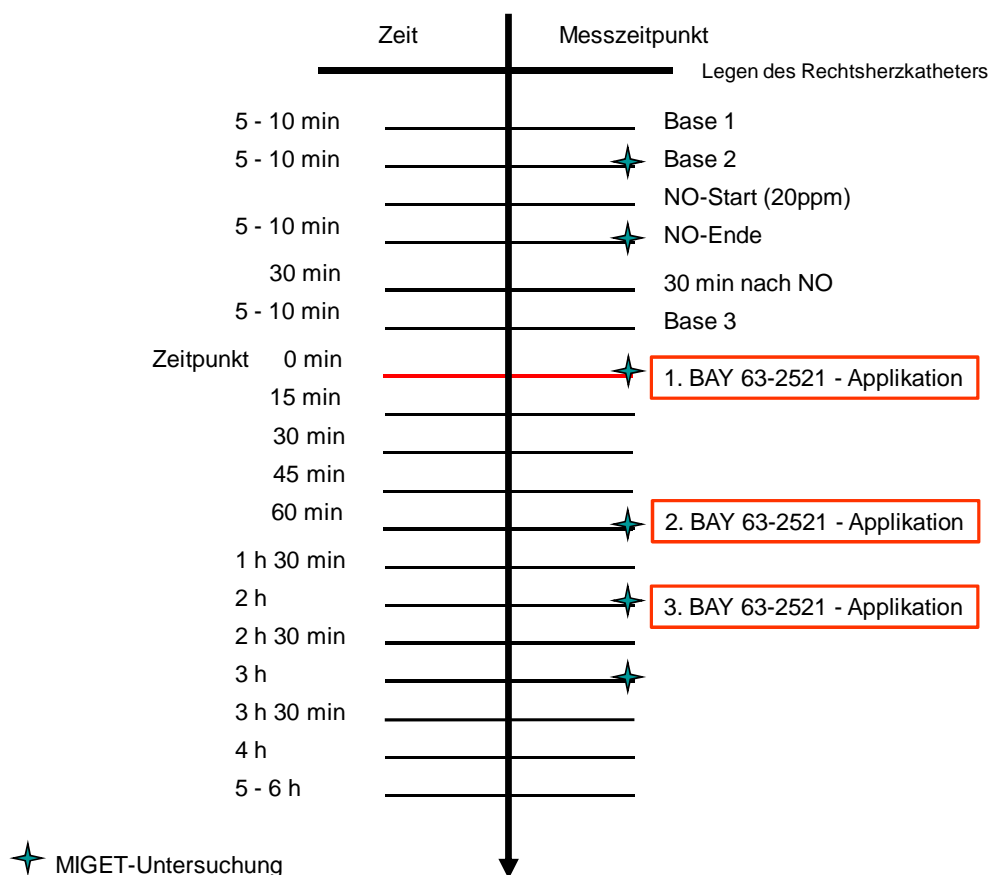


Abbildung 8 Zeitlicher Ablauf der pharmakologischen Testung mit BAY 63-2521 für die Dosisfindung in einer ansteigenden Dosierung von 0,5 mg - 1 mg - 1 mg und 1 mg - 2 mg - 2 mg (Studienphase A)

Abbildung 8 zeigt die Testungsreihenfolge in der Dosisfindungsgruppe mit je 2 Patienten in stündlich ansteigender Dosierung von 0,5 mg - 1 mg - 1 mg (kumuliert 2,5 mg) [n=2] und 1 mg - 2 mg - 2 mg (kumuliert 5 mg) [n=2] BAY 63-2521 nach Legen eines Swan-Ganz-Rechtsherzkatheters während der Studienphase A.

Nach Durchführung von 2 Base-Messungen (Base 1 und Base 2) für je 5-10 min wird NO nach 30 min über ein Optineb®-Inhalationssystem in einer Konzentration von 20 ppm für 5-10 min inhaliert. Hämodynamische Messdaten wurden bei der Baseline und bei Beginn der NO-Inhalation (NO-Start), zum Ende der NO-Inhalation (NO-Ende) und 30 min nach Inhalation (30 min nach NO bzw. Base 3) erhoben. Danach erfolgte die erste orale BAY 63-2521-Applikation als Trinklösung. Die medikamentöse Wirkung wurde viertelstündlich über Rechtsherzkathetermonitoring und Vitalparameterkontrolle erfasst. Eine Stunde nach der ersten BAY 63-2521-Gabe erfolgte die zweite BAY 63-2521-Applikation, deren hämodynamischen Effekte nach 30 min gemessen wurden. Die dritte BAY 63-2521-Applikation folgte daraufhin 1 h nach der zweiten BAY 63-2521-Einnahme und 2 h nach der ersten Applikation.

Die MIGET-Untersuchungen wurden zu den Messzeitpunkten Base 2, NO-Ende, 1. und 2. und 3. BAY 63-2521-Applikation und zusätzlich 1 h nach der dritten BAY 63-2521-Einnahme durchgeführt.

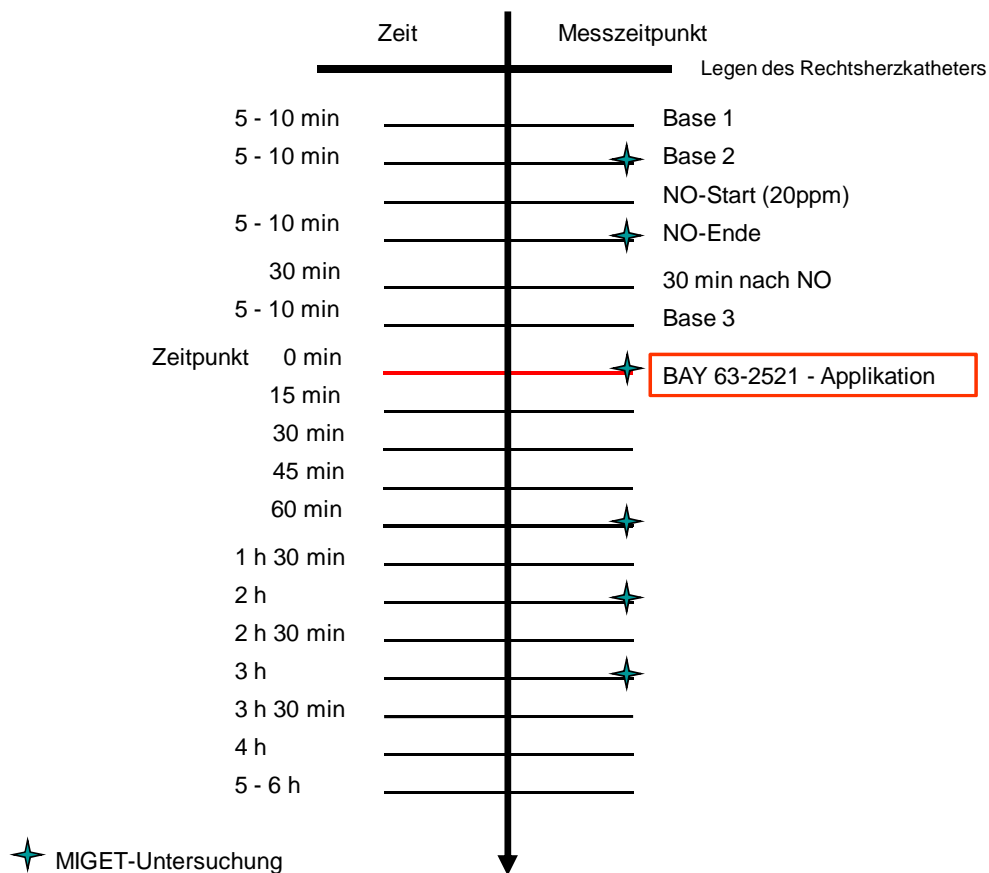


Abbildung 9 Zeitlicher Ablauf der pharmakologischen Testung mit BAY 63-2521 mit einer oralen Einzeldosierung von 1 mg und 2,5 mg (Studienphase B)

Abbildung 9 zeigt den zeitlichen Ablauf der Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung von BAY 63-2521 in einer oralen Einzeldosierung von 2,5 mg [n=10] oder 1 mg [n=5] BAY 63-2521 während der Studienphase B.

Nach Legen eines Swan-Ganz-Rechtsherzkatheters wird zunächst eine Baseline-Messung (Base 1 und Base 2) für je 5-10 min durchgeführt. Nach 30 min wird NO über ein Optineb-Inhalationssystem in einer Konzentration von 20 ppm für 5-10 min inhaliert.

Hämodynamische Messdaten wurden sowohl bei den Baselines als auch bei Beginn der NO-Inhalation (NO-Start), zum Ende der NO-Inhalation (NO-Ende) und 30 min nach Inhalation (30 min nach NO bzw. Base 3) erhoben. 30 min nach NO-Inhalation wurde die dritte Base durchgeführt. Danach erfolgte die BAY 63-2521-Applikation als Trinklösung.

Nach Studienprotokoll bekommen 10 Patienten eine Einzeldosierung von 2,5 mg BAY 63-2521 und 5 Patienten von 1 mg BAY 63-2521 oral appliziert.

Die Nachbeobachtungszeit der Testsubstanz beträgt 5-6 h.

Die Hämodynamik wurde nach Applikation zunächst alle 15 min gemessen, danach lagen die Messzeitpunkte bei 1 h, 1,5 h, 2 h, 2,5 h, 3 h, 3,5 h, 4 h und 5-6 h nach BAY 63-2521-Einnahme.

Die MIGET-Untersuchungen erfolgen in beiden Protokollen zu denselben Zeiten, bei Base 2, NO-Ende, BAY 63-2521-Applikation, 1 h, 2 h und 3 h nach der ersten BAY 63-2521-Gabe.

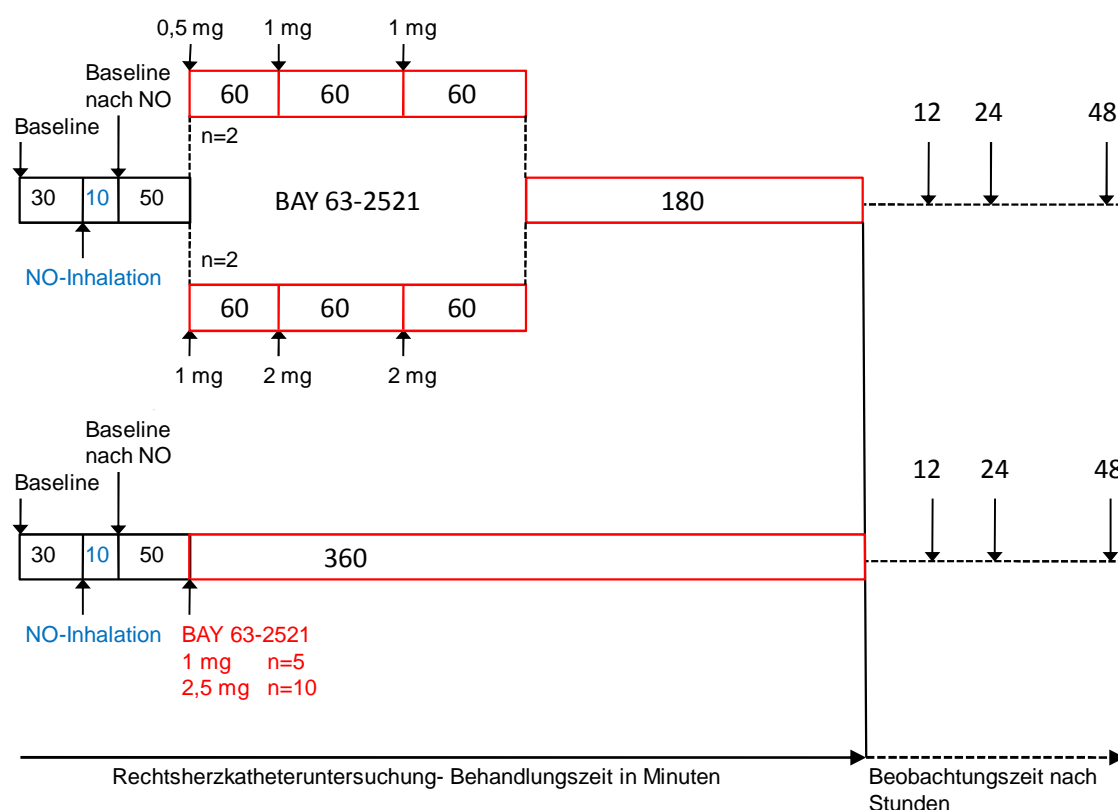


Abbildung 10 Zeitlicher Ablauf über die pharmakologische Testung unter NO-Inhalation und Applikation von BAY 63-2521

Nach Messung von einer Baseline (Base 1 und 2) im Abstand von 10-15 min konnte nach 30 min mit der NO-Inhalation begonnen werden. Über ein Optineb®-Inhalationssystem wurde 5-10 min lang eine Konzentration von 10-20 ppm NO bis zur maximalen pulmonalen Vasodilatation inhaliert. Zu Beginn der NO-Inhalation und zum Ende der NO-Inhalation wurden die hämodynamischen Parameter am Rechtsherzkatheter erhoben. 30 min nach NO-Inhalation wurde eine weitere Base (Base 3) durchgeführt, so dass nach insgesamt 50 min nach NO-Inhalation die Applikation von BAY 63-2521 erfolgen konnte.

Im oberen Diagramm wird die Studienphase A mit ansteigender Dosierung von BAY 63-2521 mit stündlicher Applikation von 0,5 mg + 1 mg + 1 mg = Zieldosis 2,5 mg [n=2] und 1 mg + 2 mg + 2 mg = Zieldosis 5 mg [n=2] BAY 63-2521 dargestellt (siehe auch Abb. 8). Die medikamentöse Wirkung von BAY 63-2521 wurde 180 min nach Beobachtung und halbstündig sowie stündlich die hämodynamischen Parameter am Rechtsherzkatheter untersucht.

Im unteren Diagramm wird die Studienphase B unter Einmaldosierung von 1 mg [n=5] und 2,5 mg [n=10] BAY 63-2521 dargestellt (siehe auch Abb. 9). Der Zeitablauf der Erhebung der Baselines und der NO-Inhalation ist äquivalent. Nach Gabe der Einmaldosierung von BAY 63-2521 wird dessen Wirkung für 360 min nachbeobachtet mit Analyse der entsprechenden hämodynamischen Parameter.

Nach der pharmakologischen Rechtsherzkatheteruntersuchung schloss sich eine Beobachtungszeit von 12 h, 24 h und 48 h an. Es wurden Blutwerte u.a. zur Bestimmung der Pharmakokinetik abgenommen. Neben einer klinischen Untersuchung wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben und Vitalparameter erhoben. Außerdem wurden die Patientin nach Wirkung und Nebenwirkungen unter BAY 63-2521 gefragt.

7.2.4. MIGET

Die MIGET (multiple inert gas elimination technique)-Untersuchung ist eine Methode zur Bestimmung von Ventilations- und Perfusions-Verteilungsverhältnissen, sog. Distributionen, Totraumvolumen und Shuntfluss in verschiedenen, virtuellen Lungenarealen. Die MIGET-Infusionslösung enthält sechs inerte Gase (Schwefelhexafluorid, Ethan, Zyklopropan, Halothan, Diäthylether und Aceton) mit Konzentrationen von 10 % Schwefelhexafluorid, 20 % Ethan und 70 % Zyklopropan nach Schermuly [93], welche alle in Kochsalzlösung in flüssiger Form gelöst sind und über eine unterschiedliche Löslichkeit und verschiedene Blutgas-Verteilungskoeffizienten (von 0.005 (Schwefelhexafluorid) bis 300 (Aceton)) verfügen [45,78]. Diese Lösung wurde dem Patienten über einen peripher venösen Zugang mittels einer Infusionspumpe mit einer konstanten Rate von 3,5 ml pro min appliziert. Die Äquilibration wurde nach 20-30 min erreicht.

Vorraussetzung für die MIGET-Untersuchung war ein arterieller Zugang, über welchen 10 ml arterielles Blut in eine mit Heparin beschichtete 50 ml gasdichte Glasspritze abgenommen wurde. Zeitgleich erfolgte die Abnahme von 10 ml zentralvenösem Blut aus der Pulmonalarterie über die distale Öffnung des Rechtsherzkatheters ebenfalls in eine 50 ml Glaskolbenspritze. Der Patient atmete über den Inhalationsschenkel des Optineb®-Inhalationssystems ein, wobei das Exhalat ausschließlich über das Expirationsventil und einen Verbindungsschlauch in ein erwärmtes 10 Liter fassendes Gasreservoir abgegeben wurde. Dort wurde zeitgleich zu den Blutabnahmen das Exhalat mittels einer 30 ml Glasspritze abgenommen. Die MIGET-Untersuchung erfolgte nach dem Studienprotokoll jeweils bei Base 2, NO-Ende, BAY 63-2521-Gabe sowie 60 min, 120 min und 180 min nach der ersten Medikamentenapplikation von BAY 63-2521. Des Weiteren wurde für die spätere Auswertung das Atemminutenvolumen über ein Volumeter bestimmt, Herzzeitvolumen, Hämoglobin, Hämatokrit, Partialdruckwerte für venösen (PvO_2) und arteriellen (PaO_2) Sauerstoffgehalt, Partialdruckwerte für venösen ($PvCO_2$) und arteriellen ($PaCO_2$)

Kohlendioxidgehalt, venöser und arterieller pH und FiO_2 notiert. Die Analyse der exhaliierten Gase wurde mit Hilfe der Gaschromatographie, Elektroneneinfangdetektor und Flammenionisationsdetektor durchgeführt. Mathematisch werden Ventilation, Perfusion und die Ventilations-Perfusions (V/Q)-Distribution auf einer logarithmischen Skala aufgetragen. Gemessen wurden neben totaler Ventilation (V, L/min) und totaler Perfusion (Q, L/min) außerdem Totraumventilation (in % der totalen Ventilation), low V/Q Perfusion (V/Q 0,001-0,1 in % der totalen Perfusion), normale V/Q Perfusion (V/Q 0,1-10 in % der totalen Perfusion), Ventilations-Perfusionsdistribution (Standarddeviation von Perfusion und Ventilation) und intrapulmonaler Shuntfluss (in % der totalen Perfusion).

Für einen Gesunden liegt der V/Q - Quotient idealerweise bei 1, als normal gilt der V/Q-Bereich zwischen 0,1 bis 10. Lungenareale mit einem $\text{V/Q} < 0,1$ nennt man auch „low V/Q“-Areale, Areale mit einem $\text{V/Q} > 10$ bezeichnet man als „high V/Q“-Areale [49, 85, 114].

- $\text{V/Q} < 0,005$ od. = 0 bedeutet Shuntblutfluss ohne Ventilation.
- $\text{V/Q} < 0,1$: fraktionierter oder totaler Blutfluss
- $\text{V/Q} > 10,0$: fraktionierte oder totale Ventilation
- $\text{V/Q} > 100$: Totraumventilation ohne Perfusion

Anhand dieser Auswertung kann man eine Aussage treffen, inwieweit es zu Veränderungen der V/Q-Distribution in der Lunge durch Gabe von inhalativem NO oder der Testsubstanz im Vergleich zu Base 2 kam. Insbesondere wurde auf Effekte bezüglich einer Verbesserung der durch Hypoxie bzw. Euler-Liljestrand-Mechanismus bestehenden Vasokonstriktion der Lungengefäße geachtet.

7.2.5. Pharmakologische Kathetertestung in der Vergleichsgruppe

Als Vergleichsgruppe wurden 15 Patienten mit PH -entsprechend des Kollektivs der Einmaldosierung mit BAY 63-2521- ausgewählt, die mit inhalativem NO und Sildenafil, einem PDE-5 Inhibitor, getestet wurden (Abb. 11). Zu Beginn der pharmakologischen Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden die Baseline-Messungen -Base 1 und

Base 2- ca. für je 5 min bis 10 min durchgeführt. Bekam der Patient von Hause aus Sauerstoff, erhielt er auch bei den ersten zwei Grundmessungen inhalativ Sauerstoff in der entsprechenden Dosierung. Ansonsten erfolgte eine Messung aller Parameter unter Gabe von 4 l/min Sauerstoff über eine Nasenbrille nach der zweiten Baseline. Nach Messung aller hämodynamischen Werte (manueller, nicht invasiver Blutdruck (RR systolisch/diastolisch, Mittelwert), Herzfrequenz, SpO₂, Lungendrucke (PA systolisch/diastolisch, mPAP), Wedge, CO, ZVD) konnte nach Beendigung der Sauerstoffgabe die NO-Inhalation über ein Optineb®-Inhalationssystem erfolgen, ggf. bekam der Patient bei gegebener Indikation weiterhin Sauerstoff. Die Nasenatmung wurde durch eine Nasenklemme verhindert. Bei NO-Ansprache kam es zum Absinken des mPAP und PVR. Sobald nach Ende der Inhalation die Werte denen der Ausgangssituation entsprachen, wurde eine dritte Base (Base 3) durchgeführt. Erst danach wurde die vasodilatative Medikation (Sildenafil, Pfizer Limited, GB) oral appliziert. Die orale Einmaldosierung, 25 oder 50 mg Sildenafil, richtete sich nach der systemischen Blutdrucksituation. Die folgenden hämodynamischen Messungen erfolgten 15 min, 30 min, 45 min und 60 min nach Gabe von Sildenafil. Bei einigen Patienten wurde die Untersuchung um eine weitere Therapieoption durch Inhalation von Iloprost (Ventavis®) erweitert.

Bei jeder Messung wurden die relevanten hämodynamischen Daten am Rechtsherzkatheter gemessen, dazu zählen systemischer Blutdruck (RRsystolisch/diastolisch, mSAP), HR, SpO₂, Lungendrucke (PA systolisch/diastolisch, mPAP), Wedge, CO und ZVD. PVR, SVR, PVRi, SVRi und CI wurden berechnet.

Kapilläre Blutgasanalysen wurden zunächst zu allen Messzeitpunkten entnommen, im Verlauf nur zu den Messzeiten Base 1, Sauerstoffgabe, NO-Inhalation, 30 min und 60 min nach Sildenafilinnahme und bei Iloprost Inhalation und 30 min nach Applikation.

Eine MIGET-Untersuchung wurde nicht durchgeführt.

Zusätzlich wurden venöse Blutproben zu allen Messzeiten entnommen, zentrifugiert und für spätere laborchemische Untersuchung in einem Gefrierschrank aufbewahrt.

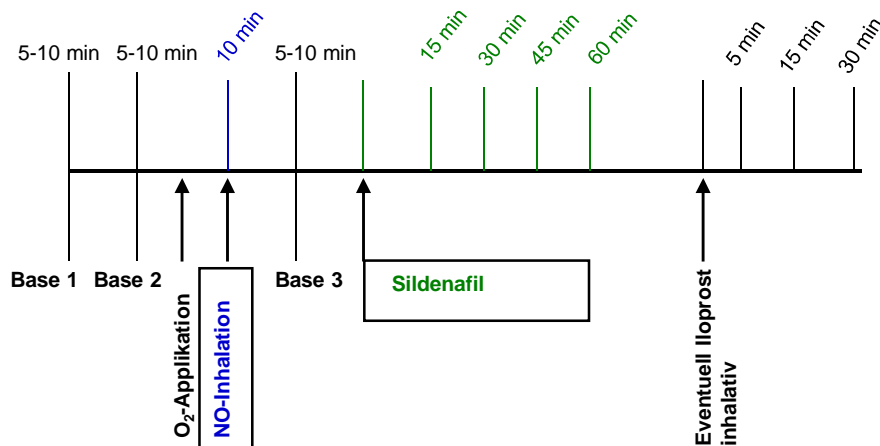


Abbildung 11 Vergleichsgruppe mit pharmakologischer Rechtsherzkatheteruntersuchung unter NO-Inhalation und oraler Einmaldosierung von Sildenafil (PDE-5 Inhibitor)

In der Vergleichsgruppe zur Studienphase B mit BAY 63-2521 wurden 15 PH-Patienten [n=15], die möglichst die gleiche PH-Ätiologie und medikamentöse Therapie wie die mit BAY 63-2521 untersuchten PH-Patienten aufwiesen, pharmakologisch in Rechtsherzkatheteruntersuchungen mit inhalativem NO, Sildenafil und eventuell Iloprost getestet.

Wir führten zuerst zwei Grundmessungen (Base 1 und 2) -je 5-10 min lang- durch. Nach Applikation von Sauerstoff über eine Nasenbrille in einer Konzentration von 4 l/min oder entsprechend ihrer Dosis als Sauerstofflangzeittherapie inhalierte der Patient NO mit einer Konzentration von 20 ppm für 5-10 min bis zur maximalen pulmonalen Vasodilatation. Die hämodynamischen Daten wurden notiert. Sobald diese wieder ihren Ausgangswerten vor NO-Inhalation entsprachen, wurde eine Base 3 durchgeführt.

Erst danach erfolgte die orale Einnahme einer Einmaldosierung von 25 mg od. 50 mg Sildenafil als Tablette mit etwas Wasser. Die Wirkung von Sildenafil wurde viertelstündlich für 1 h hämodynamisch erfasst. Je nach Indikation folgte bei wenigen Patienten zusätzlich eine Testung mit inhalativem Iloprost mit Messungen nach 5 min, 15 min und 30 min. Gemäß Protokoll wurden Blutgasanalysen durchgeführt. Eine MIGET-Untersuchung fand nicht statt.

7.3. Patientenkollektive BAY 63-2521

7.3.1. Studienphase A - Dosisfindung von BAY 63-2521

Um im Rahmen der Studienphase A herauszufinden, welche Dosierung von BAY 63-2521 bei unseren Patientengruppen am besten klinisch verträglich und in der Wirkung am effizientesten ist ohne Verlust an medikamentöser Sicherheit oder Tolerabilität, wurden 4 Patienten [n=4] während der Katheteruntersuchung mit stündlich ansteigender Dosierung von BAY 63-2521 behandelt. Diese Dosisfindung wurde bei zwei Patienten mit 0,5 mg + 1 mg + 1 mg = Zieldosis 2,5 mg [n=2] durchgeführt. Die erste BAY 63-2521-Einnahme erfolgte 30 min nach NO-Inhalation und nach Durchführung einer dritten Base. Die 2. Applikation von BAY 63-2521 erfolgte 60 min nach der ersten und die 3. BAY 63-2521-Gabe 60 min nach der 2. Applikationsdosis (also 2 h nach der ersten BAY 63-2521-Gabe). Somit bekamen diese Patienten in steigender Dosierung insgesamt 2,5 mg BAY 63-2521 oral appliziert.

Die anderen zwei Patienten erhielten eine stärkere Konzentration von BAY 63-2521. Sie nahmen insgesamt 5 mg BAY 63-2521 oral ein, in ansteigender Konzentration von 1 mg + 2 mg + 2 mg = Zieldosis 5 mg [n=2] BAY 63-2521 im gleichen zeitlichen Ablauf.

Die 4 Patienten aus der Studienphase A haben aus verschiedenen Gründen eine pulmonale Hypertonie entwickelt. Bei 2 Patienten lag eine pulmonal-arterielle Hypertonie unklarer Ätiologie (iPAH, idiopathische PH) vor, ein Patient litt unter einer pulmonalen Hypertonie auf dem Boden einer Lungenfibrose (ILD) und bei einem Patienten entwickelte sich die PH aufgrund einer chronisch thromboembolischen Genese (CTEPH) (Tab. 2). Alle 4 Patienten sind als NYHA Klasse III diagnostiziert worden mit einem Ergebnis von $345,5 \text{ m} \pm 16 \text{ (SEM)}$ im 6 min Gehstest. Das durchschnittliche Alter der Patienten liegt bei $66,3 \text{ Jahren} \pm 2,4$. In diese Gruppe waren 3 Männer und eine Frau (m:w = 3:1) eingeschlossen worden.

Die Patienten erhielten folgende spezifische Therapie vor der Kathetertestung: 2 Patienten einen Endothelinantagonisten (Bosentan, Tracleer®), 1 Patient einen PDE-5 Inhibitor (Sildenafil), 1 Patient ein inhalatives Prostazyklinderivat (Ventavis®), 2 Patienten Kalziumantagonisten, 4 Patienten eine orale Antikoagulation (Marcumar®) und 3 Patienten eine Sauerstofflangzeittherapie. Antihypertensiv wurde 1 Patient mit einem ACE-Hemmer,

1 Patient mit einem Herzglykosid behandelt. Zusätzlich erhielten zwei Patienten orale Glukokortikoide (DecortinH®), einer ein Kombinationspräparat aus einem langwirksamen inhalativem β_2 -Sympathomimetikum und Glukokortikoid (Salmeterol+Fluticason=Viani®) und einer zur Mukolyse Acetylcystein (ACC®). 1 Patient verfügte über keine spezifische PH-Therapie.

7.3.2. Studienphase B - Einmaldosierung von BAY 63-2521

Die anschließende Studienphase B schloss 15 Patienten ein, wobei bei 5 Patienten eine Einmaldosis von 1 mg BAY 63-2521 [n=5] und bei 10 Patienten [n=10] eine Einmaldosis BAY 63-2521 in einer Konzentration von 2,5 mg oral appliziert wurde (Tab. 2).

Patientenkollektiv: 1 mg BAY 63-2521-Studienphase B

5 Patienten erhielten 1 mg des Medikamentes BAY 63-2521 als Einmaldosierung. Diese Patientengruppe setzte sich aus 2 Patienten mit iPAH, 2 Patienten mit CTEPH und 1 Patienten mit CHD (kongenitaler Herzfehler) als Ursache der pulmonalen Hypertonie zusammen. Die Geschlechterverteilung betrug m:w = 1:4 mit einem höheren Anteil an Frauen.

Das Alter belief sich auf 51,80 Jahre \pm 6,3. Der 6 min Gehstest fiel durchschnittlich mit 396,8 m \pm 30,4 aus. Alle Patienten gehörten der NYHA Klasse III an (Tab. 2).

In dieser Patientengruppe bestand folgende Medikation: 2 Patienten Bosentan, 1 Patient Sildenafil, 1 Patient Kalziumantagonist, 3 Patienten Marcumar, 2 Patienten Sauerstoff. Ein Patient nahm im Rahmen der PH-Therapie ein orales Beraprost (Prostazyklin Analogon, Dorner®) ein. Zusätzlich wurden ein Patient mit einem ACE-Hemmer, ein Patient mit Ventolair®, ein Patient mit Serevent DA®, ein Patient mit Viani® und ein Patient mit Spiriva® therapiert. Ein Patient erhielt keine PH spezifische Therapie.

Patientenkollektiv: 2,5 mg BAY 63-2521-Studienphase B

Die Patientengruppe bestand aus 6 Männern und 4 Frauen (m:w = 6:4) in einem durchschnittlichen Alter von 57,4 \pm 5,8. Der 6 min Gehstest betrug 410,8 m \pm 41. Die Patienten wurden einmal als NYHA Klasse I, zweimal als NYHA II, sechsmal als NYHA III und einmal als NYHA VI klassifiziert.

3 Patienten haben als Grunderkrankung eine iPAH, 4 Patienten eine CTEPH und 3 Patienten eine CVD (collagen vascular disease: hier Mischkollagenose oder systemischer Lupus erythematodes) (Tab. 2).

Je nach klinischem Zustand und Schweregrad der pulmonalen Hypertonie bestand folgende Vortherapie bei dieser Patientengruppe: 3 Patienten wurden mit Bosentan, 6 Patienten mit Sildenafil, 3 Patienten mit Ventavis, 6 Patienten mit Kalziumantagonisten und 8 Patienten mit Marcumar® therapiert. 4 Patienten erhielten eine Sauerstofflangzeittherapie. Zur Therapie eines arteriellen Hypertonus nahmen außerdem noch 2 Patienten einen ACE-Hemmer und ein Patient einen Angiotensin II-Antagonisten ein. Ein Patient enthielt in der Hausmedikation ein Anticholinergikum (Spiriva®,) ein Patient ein langwirksames β_2 -Sympathomimetikum (Serevent DA®) und ein Patient ein Beclometason Glukokortikoidspray (Ventolair®). 2 Patienten erhielten ein systemisches Kortisonpräparat (Decortin H®). Ein Patient bekam keine spezifische vasodilatierende PH-Therapie.

Insgesamt wurden also in der Studienphase B 15 PH-Patienten (m:w = 7:8) mit einer 2,5 mg oder 1 mg Einmaldosis BAY 63-2521 getestet. 1 Patient wurde als NYHA Klasse I, 2 Patienten als NYHA II, 11 Patienten als NYHA III und 1 Patient als NYHA IV eingestuft. Das Alter betrug $55,5 \text{ Jahre} \pm 4,3$, der 6 min Gehtest $406,1 \text{ m} \pm 28,5$. Insgesamt untersuchten wir 1 Patienten mit CHD, 3 Patienten mit CVD, 6 Patienten mit einer CTEPH und 5 Patienten mit einer iPAH.

7.4. Patientenkollektiv Vergleichsgruppe

Die Vergleichsgruppe bestand entsprechend der Studienphase B aus 15 Patienten mit pulmonaler Hypertonie [n=15], welche ausgewählt wurden anhand ihres Alters, ihrer Grunderkrankung, NYHA-Einteilung und der Druck- und Widerstandsverhältnisse im Lungenkreislauf bei pulmonaler Hypertonie (Tab. 2). Diese Parameter wurden möglichst gut mit denen des BAY 63-2521-Patientenkollektivs der Studienphase B abgestimmt. Hierbei überwog das weibliche Geschlecht (w:m = 10:5). Dies ist jedoch nicht unüblich, da Frauen häufiger an einem Lungenhochdruck erkranken als Männer. Das Alter betrug $59,3 \text{ Jahre} \pm 3,6$ in dieser Gruppe. Der 6 min Gehtest fiel $361,2 \text{ m} \pm 33,9$ aus, wobei bei einem Patienten wegen progredienter Herzinsuffizienz kein Gehtest möglich war. Die Patienten wurden folgenden NYHA-Klassen zugeteilt: 2 Patienten mit NYHA II, 11 Patienten mit NYHA III und 2 Patienten mit NYHA IV (Tab. 2). Die medikamentöse häusliche Therapie der pulmonalen Hypertonie entsprach der jeweiligen Therapie in der BAY 63-2521-Gruppe. Die pharmakologische Testung erfolgte in der Vergleichsgruppe mit inhalativem NO und oralem Sildenafil, deren hämodynamischen Wirkungen mit den Daten der BAY 53-2521-Studientestung aus der Studienphase B verglichen wurden, bei der BAY 63-2521 in einer oralen Einmaldosierung appliziert wurde.

	Dosisfindung BAY 63-2521 (0,5-1-1 mg & 1-2-2 mg)	Einmaldosierung BAY 63-2521 (2,5 mg & 1 mg)	Vergleichsgruppe
Patientenanzahl, n	4	15	15
Geschlecht w/m	1 / 3	8 / 7	10 / 5
Alter, Jahren	66,3 ± 2,4	55,5 ± 4,3	59,3 ± 3,6
6 min Gehstest, m	345,5 ± 16	406,1 ± 28,5	361,2 ± 33,9
NYHA - Klasse			
I	0	1	0
II	0	2	2
III	4	11	11
IV	0	1	2
Diagnose			
iPAH	2	5	5
CTEPH	1	6	6
CVD	0	3	3
CHD	0	1	1
ILD	1	0	0

Tabelle 2 Epidemiologische Daten der BAY 63-2521-Studienkollektive und der Vergleichsgruppe

Dargestellt sind die Anzahl der Patienten, die Geschlechterverteilung, das Alter in Jahren und der 6 min Gehstest in Metern mit dem jeweiligen Standardfehler (SEM). Die NYHA-Klassifikation und die Diagnose der PH-Ätiologie wurden den Patienten mit pulmonaler Hypertonie zugeordnet.

Aufgeführt sind diese Kriterien für Patienten mit pulmonaler Hypertonie aus der Studienphase A [n=4] (Dosisfindung mit Dosistitration von 0,5 mg - 1 mg - 1 mg [n=2] und 1 mg - 2 mg - 2 mg [n=2] BAY 63-2521) und Studienphase B (Einmaldosierung von BAY 63-2521 mit 2,5 mg [n=10] und 1 mg [n=5]) der BAY 63-2521 Studie [n=19].

Verglichen wurden jene 15 Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die eine orale Einmaldosierung BAY 63-2521 in einer Dosierung von 2,5 mg oder 1 mg (Studienphase B) erhalten hatten, mit denen aus der entsprechenden Vergleichsgruppe, welche mit inhalativem NO und Sildenafil getestet wurden.

Die angegebenen Werte wurden auf eine Stelle nach dem Komma gerundet. Der Standardfehler wurde als ± SEM berechnet.

7.5. Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien von BAY 63-2521

Die mit BAY 63-2521 durchgeführte klinische Phase II-Studie schloss Männer und Frauen im Alter von 18-80 Jahren ein, bei denen eine pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), eine PH aufgrund chronischer Thromboembolien (CTEPH) oder eine PH assoziiert mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD) nach der klinischen Venedig-Klassifikation 2003 (Gruppe 1, 3, 4) diagnostiziert wurde. Der mittlere pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) sollte über $300 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ betragen.

Die Patienten wurden mindestens einen Tag vor der geplanten pharmakologischen Rechtsherzkatheteruntersuchung stationär auf der pulmologischen Station des Universitätsklinikums Gießen aufgenommen. Es wurde eine körperlichen Untersuchung, ein Elektrokardiogramm und eine Rechtsherzechographie durchgeführt. Hämatologische und laborchemische Daten wurden erhoben sowie eine Urinanalyse veranlasst. Somit konnten akute Infektionen, Leber- oder Niereninsuffizienz und Blutgerinnungsstörungen ausgeschlossen werden.

Eine vorbestehende Medikation mit akut vasodilatatorisch wirksamen Medikamenten, z.B. Kalziumantagonisten oder Phosphodiesterase-5 Inhibitoren, wurde mindestens 12 h vor Testungsbeginn pausiert. Eine entsprechende Auswaschzeit gilt auch für Endothelinrezeptorantagonisten und Prostazyklin und Derivate. Die häusliche Medikation wurde exakt dokumentiert. Während der Studie durften neben der Studienmedikation andere Medikamente nur mit Erlaubnis des Investigators eingenommen werden.

Eine rechtswirksame Patientenaufklärung sowie Einverständnis- und Einwilligungserklärung jedes Studienteilnehmers lag vor.

Das Studienprotokoll und jegliche Veränderung des Studiendesigns wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM; Bonn, Deutschland) und die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen geprüft und entsprechend genehmigt.

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studie mit BAY 63-2521 werden im Folgenden stichpunktartig aufgeführt.

Einschlusskriterien:

- $\text{mPVR} > 300 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$
- $\text{mPAP} > 25 \text{ mmHg}$
- Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
- Pulmonal-arterielle Hypertonie mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD)
- Pulmonal-arterielle Hypertonie aufgrund von Thromboembolien (CTEPH)
- keine Schwangerschaft bei Frauen
- Alter 18-80 Jahre

Ausschlusskriterien:

1. Lungenerkrankungen

- parasitäre Lungenerkrankungen
- Asthma bronchiale
- angeborene Lungen-, Thorax-, Zwerchfellanomalien
- Pulmonalarterienstenose oder Pulmonalklappenstenose
- pulmonal venöse Hypertonie mit Wedge $> 12 \text{ mmHg}$

2. systemisch hämodynamisch relevante Erkrankungen

- akute oder chronische Linksherzinsuffizienz
- schwere (systemische) arterielle Hypertension (Systole $> 200 \text{ mmHg}$, Diastole $> 120 \text{ mmHg}$)
- angeborene oder erworbene Herzklappen- oder Myokarderkrankungen

3. Blutgase

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50 \text{ mmHg}$
- $\text{PaCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$

4. Gerinnungssystem

- Blutgerinnungsstörungen
- Verbrauchskoagulopathie (DIC- disseminierte intravasale Koagulation)
- gestörte Thrombozytenfunktion, Thrombozytopenie $< 40.000/\mu\text{l}$
- große Blutungen oder Hirnblutungen
- latentes Blutungsrisiko (z.B. diabetische Retinopathie, bekannte gastrointestinale Blutung bei Ulcera ventriculi oder duodeni, Colitis ulcerosa)

5. periphere Organfunktion

- schwere Leberinsuffizienz (Bilirubin $> 10 \text{ mg\%}$ [$170 \mu\text{mol/l}$])
- Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 3 \text{ mg\%}$ [$262 \mu\text{mol/l}$] od. Proteinurie $> 1 \text{ g/d}$)

6. sonstige Gründe

- primäre oder sekundäre Immundefizienz
- therapeutische Bestrahlung von Lunge oder Mediastinum
- Sichelzellanämie
- intrakranieller Druckanstieg mit ICP $> 20 \text{ mmHg}$
- präfinale Patienten bzw. Patienten, die die Studie nicht überleben würden
- nicht erlaubte Medikamenteneinnahme
- Teilnahme an einer anderen Studie in den letzten 30 Tagen (vor BAY 63-2521-Studienteilnahme)
- Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeption, Schwangerschaft, Stillzeit

Zusammengefasst werden demnach Patienten mit folgenden Erkrankungen oder Dispositionen von der Studie ausgeschlossen.

Vorbestehende Lungenerkrankungen (mit Ausnahme der im Studienprotokoll definierten interstitiellen Lungenerkrankung), signifikante Linksherzdysfunktion sowie Myokard- und Herzklappenerkrankungen und Gasaustauschstörungen (mit $\text{PaCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$ und $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) führen zum Studienausschluss. Patienten mit Störungen ihres Gerinnungssystems oder mit bekannter Sichelzellanämie, peripherer Organdysfunktion oder Immundefizienz können ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen werden. Das Gleiche gilt

für Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichenden kontrazeptiven Schutz bzw. Schwangere oder Stillende und für Patienten, die zuvor mit Radiatio von Lunge oder Mediastinum therapiert wurden. PH-Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage vor Teilnahme an der BAY 63-251 Studie an einer anderen Studie teilgenommen hatten, dürfen ebenfalls nicht berücksichtigt werden.

Patienten mit PAH, PAH aufgrund einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) oder Thromboembolien/Lungenembolien (CTEPH) mit einem $mPVR > 300 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ und einem $mPAP > 25 \text{ mmHg}$ wurden im Alter von 18-80 Jahren in die Studie eingeschlossen.

7.6. Statistische Auswertung

Während der einzelnen Rechtsherzkatheteruntersuchungen wurden folgende hämodynamische Parameter erhoben: pulmonalarterieller Druck (PAP), systemisch arterieller Druck (SAP) und Herzfrequenz (HR). Außerdem wurde der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR), der systemische Gefäßwiderstand (SVR), das Herzzeitvolumen (CO) bzw. der Herzindex (CI) notiert. Die Blutdruckwerte, u.a. der systolische Blutdruck (RR systolisch, SBP), wurden dokumentiert. Bei der Blutgasanalyse wurde die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2) untersucht.

Perfusions- und Ventilationsverhältnisse wurden mittels einer MIGET-Untersuchung nach dem BAY 63-2521 Studienprotokoll analysiert.

Alle Patienten der Studienphase A erhielten bei den pharmakologischen Testungen inhalatives NO. Die Veränderung der hämodynamischen Parameter unter NO-Inhalation (NO-Ende) zu Base 2 wurde anhand eines t-Tests für abhängige Stichproben statistisch ausgewertet (Tab. 6). In Studienphase A wurde BAY 63-2521 in stündlich ansteigender Dosierung mit 0,5-1-1 mg und 1-2-2 mg jeweils 2 Patienten appliziert. Durch die Varianzanalyse (t-Test) wurde statistisch ausgewertet, ob die hämodynamische Wirkung von BAY 63-2521 in Bezug auf Base 3 signifikant ist (Tab. 3-5).

Als statistischer Test zur Auswertung von Studienphase B mit einer Einmaldosierung von 2,5 mg und 1 mg BAY 63-2521 diente die F-Statistik (Abb. 16), die ebenfalls zur Varianzanalyse zählt.

Mit einer Varianzanalyse (t-Test) wird getestet, ob sich die hämodynamischen Veränderungen der Patientengruppen voneinander unterscheiden. Es wird getestet, ob dieser Unterschied gleich Null ist. Ist der p-Wert kleiner als das gewählte Signifikanzniveau, unterscheiden sich die Gruppen signifikant hinsichtlich der Veränderung. Als Signifikanzniveau wurde 0,05 ($p\text{-Wert} < 0,05$) gewählt.

In der Patientengruppe, die mit inhalativem NO und Sildenafil untersucht worden ist, erfolgte die statistische Auswertung der inhalativen NO-Wirkung anhand eines t-Test für abhängige Stichproben (Tab. 10). Die Wirkung von Sildenafil auf die hämodynamischen Parameter wurde statistisch durch den F-Test und die Varianzanalyse mit Messwiederholung ausgewertet (Tab. 11).

Teilweise wurde die statistische Auswertung von extern erhoben.

8. Ergebnisse und Auswertung

8.1. Hämodynamische Effekte von BAY 63-2521

Die folgenden Angaben der hämodynamischen Werte von BAY 63-2521 (Abb. 12-16) werden jeweils als Mittelwerte im Vergleich zu 100 % des Ausgangswertes zur Base 3 unmittelbar vor Medikamentenapplikation von BAY 63-2521 in Prozent angegeben.

8.1.1. Hämodynamik Studienphase A – Dosisfindung BAY 63-2521

8.1.1.1. *Studienphase A – 0,5 mg - 1 mg - 1 mg BAY 63-2521*

Je zwei der vier Patienten der Studienphase A „Dosisfindung“ erhielten BAY 63-2521 in einer stündlich ansteigenden oralen Dosierung von 0,5 mg + 1 mg + 1 mg = Zieldosis 2,5 mg [n=2] oder 1 mg + 2 mg + 2 mg = Zieldosis 5 mg [n=2].

Nach Gabe einer kumulativen Dosis von 2,5 mg in ansteigender Dosierung von 0,5-1-1 mg BAY 63-2521 reduzierte sich der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) nach der ersten BAY 63-2521-Applikation um max. 19,3 % auf 80,7 % nach 60 min, nach der zweiten Applikation von BAY 63-2521 um insgesamt 22,8 % auf 77,2 % und nach der dritten Dosis um 27 % auf 73 % (siehe Abb. 12, Grafik PVR).

Der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) sank ebenso nach der ersten Applikation von BAY 63-2521 um 11,9 % auf 88,1 % ab, ohne weitere signifikante Reduktion nach zweiter und dritter Dosis (max. Effekt 9,9 % auf 90,1 %).

Der Abfall des pulmonalarteriellen Drucks erklärt sich aus der Reduktion des pulmonalen Widerstandes (PVR). Diese Reaktion ist jedoch nicht als pulmonal selektiv einzustufen, da BAY 63-2521 zusätzlich eine systemische Reaktion bewirkte.

Der systemische Gefäßwiderstand (SVR) reduzierte sich nämlich kumulativ auf max. 78,3 %, 74,2 % und 68,1 % nach erster, zweiter und dritter BAY 63-2521-Applikation, ebenfalls der mittlere systemisch arterielle Druck (mSAP) auf 85,6 %, 85 % und 80,8 %. SVR und mSAP blieben konstant niedrig bis zum Ende der Beobachtungszeit. Der systolische Blutdruck lag nicht unter 110 mmHg.

Zusätzlich beobachteten wir infolge der rechtsventrikulären Kompensation einen Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) bzw. cardiac output (CO) um 17,4 % auf 117,4 % 45 min nach erster BAY 63-2521-Einnahme, nach zweiter und dritter Applikation maximal auf 113,9 % und 127,5 %. Der Herzindex (CI) lag im Mittel zwischen $2,1 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ und $2,6 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ unter BAY 63-2521 Wirkung. Er stieg nach 0,5 mg BAY 63-2521 auf max. $117,3 \% \pm 11,4$, nach 1mg BAY 63-2521 um $+ 27,5 \pm 4,4$ nach 4 h.

Die Herzfrequenz (HR) betrug nach erster BAY 63-2521-Gabe im Mittel 93,2 % (-6,8 %) nach einer Stunde, während der restlichen Studienphase max. 106,7 %. Somit kam es zu keinem signifikanten Herzfrequenzanstieg im Sinne einer reaktiven sympathomimetische Reaktion. Die venöse und arterielle Sauerstoffsättigung (SvO_2 , SaO_2) war nicht relevant verändert.

Ein Patient klagte während der ersten Testreihe mit 0,5 mg - 1 mg - 1 mg BAY 63-2521 nach 3 h 30 min nach Gabe der ersten Dosis von BAY 63-2521 (0,5 mg) bzw. 90 min nach der dritten Dosis BAY 63-2521 (1 mg) über kurzzeitige Miktionsstörungen, die jedoch nicht als typische Medikamentennebenwirkung zu werten sind. Außerdem trat bei ihm ein Flush 4 h bis 4 h 30 min nach der ersten BAY 63-2521-Einnahme bzw. 2 h nach Applikation der zweiten 1 mg Testdosis auf, der möglicherweise als relevante Medikamentennebenwirkung von BAY 63-2521 anzusehen ist (Tab. 9).

Bei keinem der Patienten traten ernsthaft Nebenwirkungen oder starke sympathomimetische Reaktionen mit systemischer Hypotension und Reflextachykardie auf.

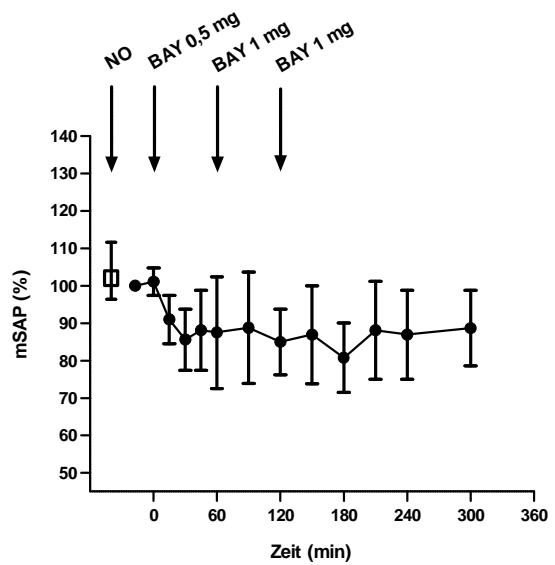
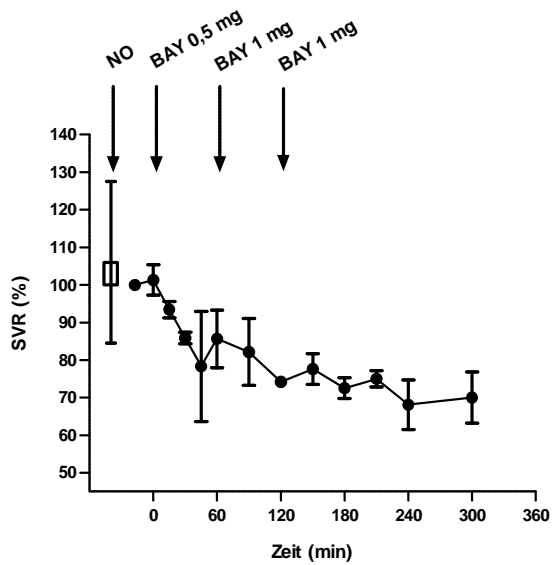
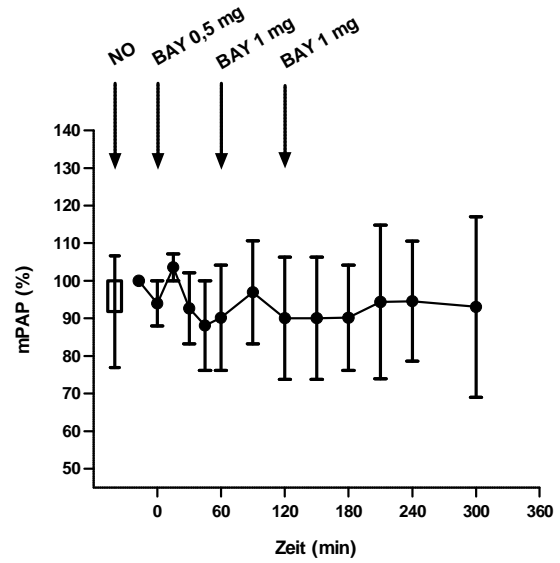
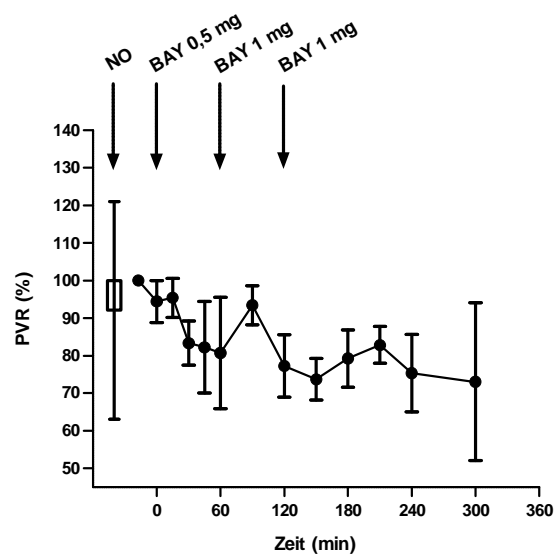


Diagramme zu Abbildung 12

Fortsetzung Diagramme Abbildung 12

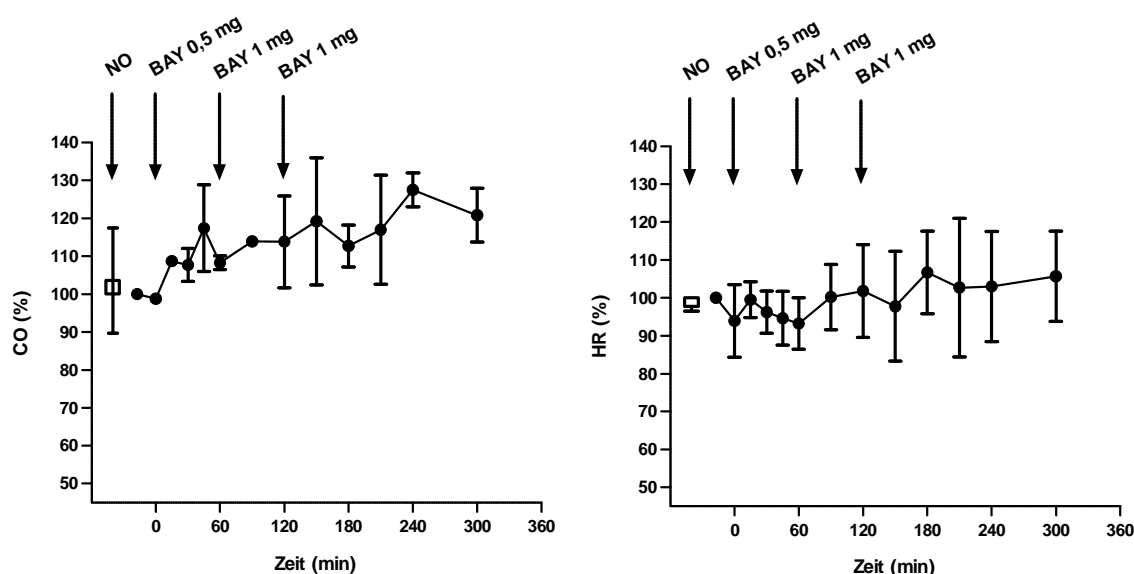


Abbildung 12 Hämodynamische Wirkung von BAY 63-2521 in einer oralen Dosierung von 0,5 mg - 1 mg - 1 mg (Studienphase A)

Es wurden 2 Patienten [n=2] mit pulmonaler Hypertonie nach Erhebung der hämodynamischen Parameter am Rechtsherzkatheter bei Baseline Messungen und nach NO-Inhalation mit einer stündlich ansteigenden oralen Dosierung von BAY 63-2521 in einer Konzentration von 0,5 mg - 1 mg - 1 mg (kumulativ 2,5 mg) getestet.

Die erste BAY 63-2521-Applikation in einer Konzentration von 0,5 mg erfolgte 30 min nach NO-Inhalation und nach Durchführung der dritten Base zum Zeitpunkt „BAY Null“. Die hämodynamischen Messreihen wurden viertelstündlich erhoben, so dass nach einer Stunde die zweite BAY 63-2521-Applikation in einer Konzentration von 1 mg erfolgen konnte. Deren Wirkung wurde auch eine Stunde lang beobachtet mit halbstündiger Erhebung der Messdaten. Danach erfolgte die letzte Einnahme von BAY 63-2521 in einer Dosis von 1 mg.

Die BAY 63-2521-Wirkung wurde weitere 3-4 h ohne erneute Applikation von Medikamenten zunächst alle 30 min, dann stündlich durch Messung der Hämodynamik untersucht. Somit wurden zu allen Messpunkten (Base 1 und 2, NO-Start, NO-Ende, 30 min nach NO-Inhalation, 1. BAY 63-2521-Applikation (und 15 min, 30 min, 45 min, 60 min danach), 2. BAY 63-2521-Applikation nach 1 h (mit Messwerten nach 1,5 h und 2 h) und die 3. BAY 63-2521-Applikation 2 h nach der ersten BAY 63-2521-Einnahme)) die Werte für PVR, mPAP, SVR, mSAP, CO und HR gemessen.

Die Messwerte sind jeweils als Mittelwerte in Prozent des Ausgangswertes zur Base 3 angegeben (y-Achse). Der Ausgangswert wurde als 100 % festgelegt. Die Wirkung von BAY 63-2521 auf die hämodynamischen Parameter PVR, mPAP, SVR, mSAP, CO und HR wird als xy-Punkt-Liniengraph dargestellt.

Zusätzlich wird der Standardfehler als \pm SEM anhand der eingefügten Fehlerindikatoren zu jedem Messzeitpunkt gezeigt. Auf der x-Achse ist die Zeit in Minuten (min) aufgeführt.

Die inhalative NO-Wirkung auf die oben genannten hämodynamischen Parameter wird als Balkendiagramm als Mittelwert \pm SEM dargestellt

Abkürzungen: NO Stickstoffmonoxid, PVR pulmonale Gefäßwiderstand, mPAP mittlerer pulmonalarterieller Druck, SVR systemischer Gefäßwiderstand, mSAP mittlerer systemisch arterieller Druck, CO Herzzeitvolumen, HR Herzfrequenz, BAY = BAY 63-2521

8.1.1.2. *Studienphase A – 1 mg - 2 mg - 2 mg BAY 63-2521*

Die nächsten zwei Patienten aus dem Dosisfindungskollektiv wurden daraufhin mit 1 mg + 2 mg + 2 mg (= Zieldosis 5 mg) BAY 63-2521 getestet. Wir wollten herausfinden, inwieweit BAY 63-2521 pulmonal selektiv und systemisch in einer höheren Dosierung wirkt, um die Dosierungsstärke im Rahmen eines therapeutischen Einsatzes des Medikamentes bewerten zu können. Wir wollten die Konzentration herausarbeiten, die am effizientesten wirkt und zugleich noch gut von den Patienten toleriert wird.

In der kumulativen Dosis von 5 mg betrug der Maximaleffekt in der Reduktion des PVRs nach erster BAY 63-2521-Einnahme nach 45 min 20,1 % auf 79,9 %, infolge nach zwei Stunden 29,5 % auf 70,5 %, nach drei Stunden 25,2 % auf 74,8 %.

mPAP sank nach der dritten BAY 63-2521-Gabe auf max. 92,2 % ab, sonst kam es zu keiner relevanten Reduktion zu den übrigen Messpunkten (Abb. 13). Systemisch sank der SVR kumulativ auf Maximalwerte von 72,4 % nach erster, 61,5 % nach zweiter und 55,5 % nach dritter Dosis. Der mSAP verringerte sich ebenso auf max. 85,2 %, 81,1 % und 74,6 % nach erster, zweiter und dritter BAY 63-2521-Gabe. Kompensatorisch stieg das Herzzeitvolumen mit max. Veränderungen von + 28,1 %, + 44,5 % und + 50,4 % an bei gleichem Dosierungsschema von der Testsubstanz. Der Herzindex steigt von $2,6 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ auf max. $3,9 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ nach 3 h an. Nach Gabe von 1 mg BAY 63-2521 steigt der CI um max. $28 \% \pm 8,1$ nach 45 min an, nach der zweiten Gabe von 2 mg BAY 63-2521 nach 3 h um max. $50,3 \% \pm 9,9$. Der systolische Blutdruck betrug im Mittel 126 mmHg nach 60 min, 118 mmHg nach 2 h.

Die Herzfrequenz wurde aufgrund der systemischen Vasodilatation um 20,1 %, 37,4 % und 35,1 % als Maximaleffekt der jeweiligen BAY 63-2521-Einnahme nach 45 min, 120 min und 180 min reaktiv erhöht, aber ohne Auftreten von reflektorischen Tachykardien oder Sympathikusaktivierung.

Einmalig trat bei einem Patienten eine asymptomatische Hypotension durch Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes und Abfall des systemischen Blutdruckes auf, die spontan reversibel war. Ein Patient verspürte Harnverhalt 3 h 30 min nach der ersten Einnahme von 1 mg BAY 63-2521 bzw. 90 min nach der zweiten Applikation von 2 mg BAY 63-2521.

Diese Reaktion ist nicht als nebenwirkungsspezifisch bezüglich der Studienmedikation zu beurteilen (Tab. 9).

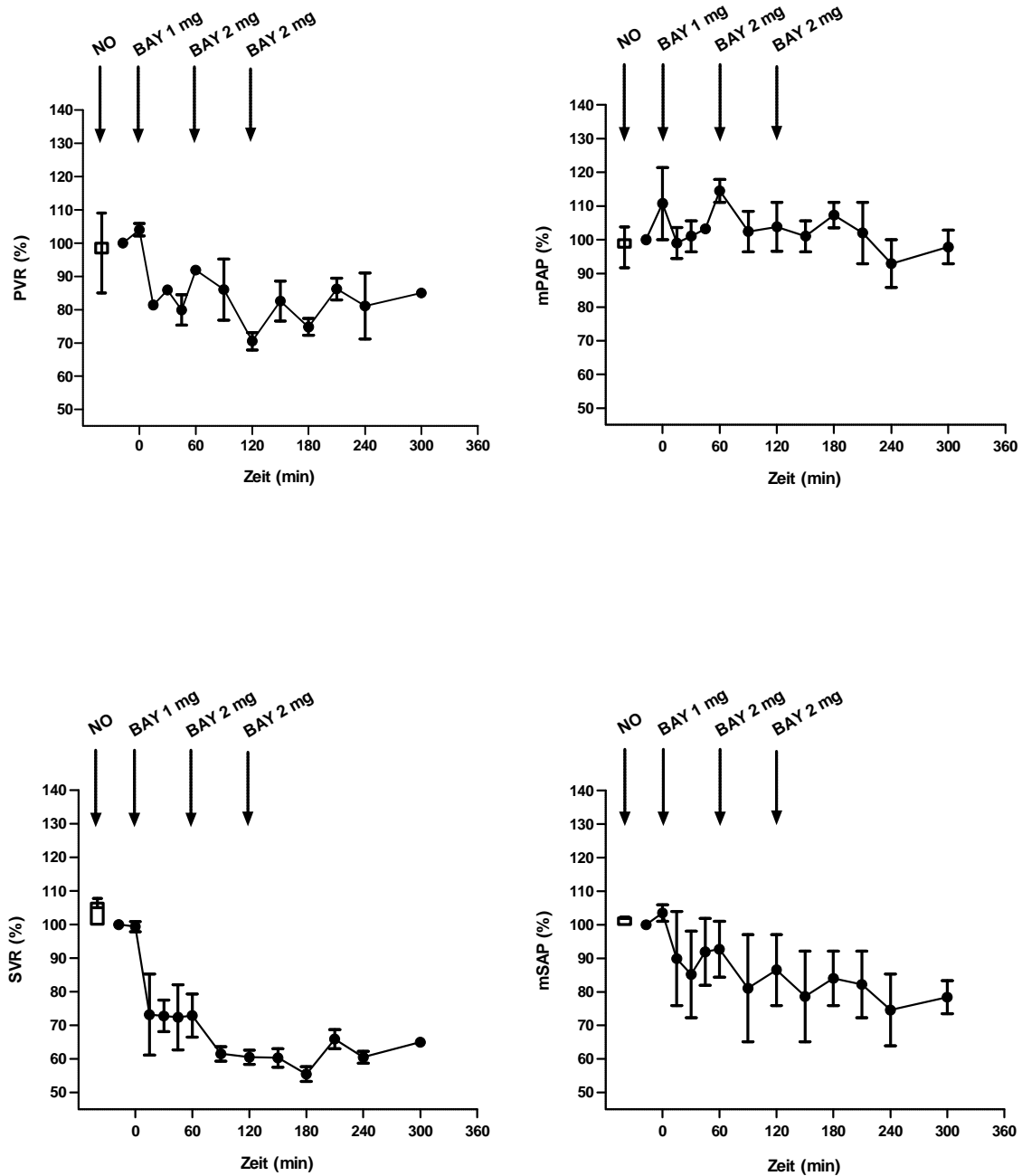


Diagramme zu Abbildung 13

Abkürzungen: NO Stickstoffmonoxid, PVR pulmonale Gefäßwiderstand, mPAP mittlerer pulmonalarterieller Druck, SVR systemischer Gefäßwiderstand, mSAP mittlerer systemisch arterieller Druck, CO Herzzeitvolumen, HR Herzfrequenz, BAY = BAY 63-2521

Fortsetzung Diagramme Abbildung 13

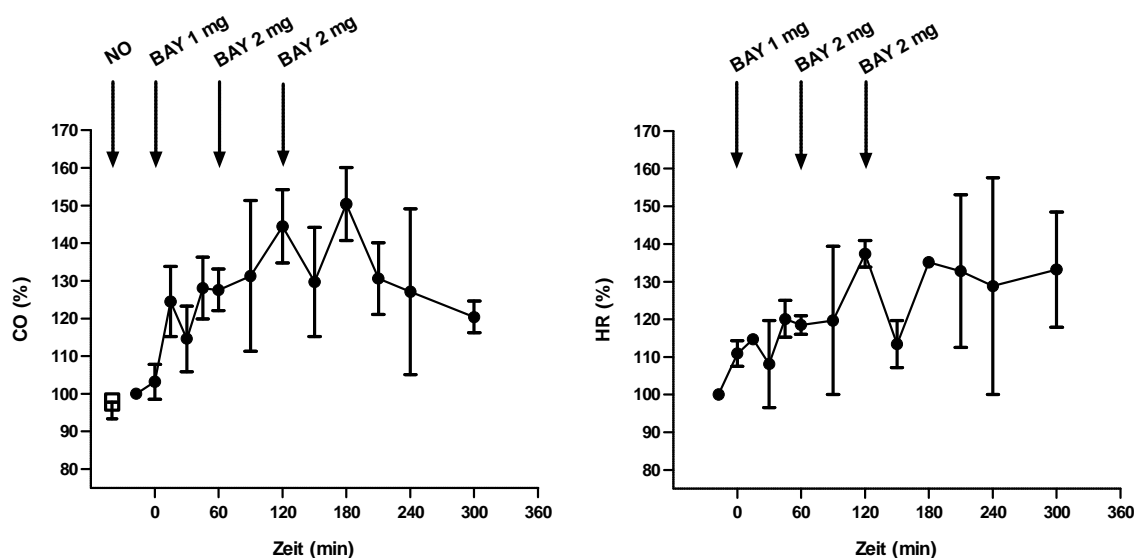


Abbildung 13 Hämodynamische Wirkung von BAY 63-2521 in einer oralen Dosierung von 1 mg - 2 mg - 2 mg (Studienphase A)

Es wurden 2 Patienten [n=2] mit pulmonaler Hypertonie nach Erhebung der hämodynamischen Parameter am Rechtsherzkatheter bei Baseline Messungen und nach NO-Inhalation mit einer stündlich ansteigenden oralen Dosierung von BAY 63-2521 in einer Konzentration von 1 mg - 2 mg - 2 mg (kumulativ 5 mg) getestet. Die erste BAY 63-2521-Applikation in einer Konzentration von 1 mg erfolgte 30 min nach NO-Inhalation und nach der dritten Base zum Zeitpunkt „BAY Null“. Die hämodynamischen Messreihen wurden viertelstündlich erhoben, so dass nach einer Stunde die zweite BAY 63-2521-Applikation in einer Konzentration von 2 mg erfolgen konnte. Deren Wirkung wurde auch eine Stunde lang beobachtet mit halbstündlicher Erhebung der Messdaten. Danach erfolgte die letzte Einnahme von BAY 63-2521 in einer Dosis von 2 mg. Die BAY 63-2521-Wirkung wurde weitere 3-4 h ohne erneute Applikation von Medikamenten zunächst alle 30 min, dann stündlich durch Messung der Hämodynamik untersucht. Somit wurden zu allen Messpunkten (Base 1 und 2, NO-Start, NO-Ende, 30 min nach NO-Inhalation, 1. BAY 63-2521-Applikation (und 15 min, 30 min, 45 min, 60 min danach), 2. BAY 63-2521-Applikation nach 1 h (mit Messwerten nach 1,5 h und 2 h) und die 3. BAY 63-2521-Applikation 2 h nach der ersten BAY 63-2521-Einnahme)) die Werte für PVR, mPAP, SVR, mSAP, CO und HR gemessen.

Die Messwerte sind jeweils als Mittelwerte in Prozent des Ausgangswertes zur Base 3 angegeben (y-Achse). Der Ausgangswert wurde als 100 % festgelegt. Die Wirkung von BAY 63-2521 auf die hämodynamischen Parameter PVR, mPAP, SVR, mSAP, CO und HR wird als xy-Punkt-Liniengraph dargestellt.

Zusätzlich wird der Standardfehler als \pm SEM anhand der eingefügten Fehlerindikatoren zu jedem Messzeitpunkt gezeigt. Auf der x-Achse ist die Zeit in Minuten (min) aufgeführt.

Die inhalative NO-Wirkung auf die oben genannten hämodynamischen Parameter wird als Balkendiagramm als Mittelwert \pm SEM dargestellt

8.1.1.3. Studienphase A – Statistische Auswertung

Mit einer Varianzanalyse (t-Test) wurde getestet, ob sich die Veränderungen der hämodynamischen Parameter der untersuchten Patienten aus der Gruppe Dosisfindung 1-2-2 mg BAY 63-2521 von der Veränderung der Patienten der Gruppe 0,5-1-1 mg BAY 63-2521 unterscheiden.

Als Koeffizient wird jeweils der geschätzte Unterschied der Veränderung der Patientengruppe 1-2-2 mg BAY 63-2521 im Vergleich zur Gruppe 0,5-1-1 mg BAY 63-2521 angegeben. Die Konstante enthält die geschätzte Veränderung der Gruppe 0,5-1-1 mg BAY 63-2521.

Aufgrund der geringen Fallzahl ist der Nachweis von Gruppenunterschieden und damit der Signifikanz schwierig. Als Signifikanzniveau wurde 0,05 gewählt.

Es wurde jeweils ausgewertet, ob die Wirkung von BAY 63-2521 in stündlich ansteigender Dosierung von 0,5-1-1 mg und 1-2-2 mg BAY 63-2521 dosisabhängig signifikant ist. Als Bezug diente Base 3.

	CO		PVR		mSAP		SVR		HR		mPAP	
	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p
1-2-2 ¹⁾	4.5	0.450	9.6	0.262	2.4	0.646	-1.9	0.716	17.0	0.236	16.7	0.307
Konstante	98.8	0.001	94.4	0.002	101.1	0.001	101.3	0.001	93.9	0.006	94.0	0.008

1): Referenzkategorie Dosis 0.5-1-1

	CI		RRsyst		SvO ₂		SaO ₂	
	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p
1-2-2 ¹⁾	4.3	0.456	2.5	0.157	-1.7	0.713	3.0	0.407
Konstante	98.8	0.001	99.3	0.000	103.5	0.001	99.1	0.000

1): Referenzkategorie Dosis 0.5-1-1

Tabelle 3 **Ergebnisse der Varianzanalyse Studienphase A**
(erste BAY 63-2521 Applikation)

Bei keinem der untersuchten Parameter der Studienphase A (Tab. 3) unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant hinsichtlich der Veränderung nach der ersten BAY 63-2521 Gabe in Bezug auf Base 3. Es deutet sich jedoch an, dass der prozentuale Anteil des systolischen Blutdrucks nach der ersten Gabe im Vergleich zu Base 3 bei Patienten mit der Dosis „1-2-2 mg“

um 2.5 Prozentpunkte größer ist als bei Patienten mit der Dosis „0,5-1-1 mg“ ($p=0.157$, Koeff=2.5).

	CO		PVR		mSAP		SVR		HR		mPAP	
	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p
1-2-2 ¹⁾	19.3	0.080	11.2	0.531	5.1	0.793	-12.7	0.397	25.3	0.072	24.3	0.235
Konstante	108.3	0.001	80.7	0.017	87.5	0.019	85.6	0.010	93.2	0.003	90.2	0.013

1): Referenzkategorie Dosis 0.5-1-1

	CI		RRsyst		SvO ₂		SaO ₂	
	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p
1-2-2 ¹⁾	19.5	0.077	-3.0	0.800	-0.5	0.939	18.3	0.381
Konstante	108.1	0.001	92.8	0.006	104.3	0.001	82.6	0.019

1): Referenzkategorie Dosis 0.5-1-1

Tabelle 4 **Ergebnisse der Varianzanalyse Studienphase A**
(zweite BAY 63-2521 Applikation)

Bei keinem der untersuchten Parameter der Studienphase A (Tab. 4) unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant hinsichtlich der Veränderung nach der zweiten BAY 63-2521 Applikation. Es deutet sich jedoch an, dass der prozentuale Anteil von CO, HR und CI nach der zweiten Gabe im Vergleich zu Base 3 bei Patienten mit der Dosis „1-2-2 mg“ größer ist als bei Patienten mit der Dosis „0,5-1-1 mg“.

	CO		PVR		mSAP		SVR		HR		mPAP	
	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p
1-2-2 ¹⁾	30.6	0.187	-6.7	0.536	1.5	0.925	-13.6	0.046	35.6	0.107	13.7	0.524
Konstante	113.8	0.009	77.2	0.007	85.0	0.013	74.2	0.001	101.8	0.008	90.1	0.019

1): Referenzkategorie Dosis 0.5-1-1

	CI		RRsyst		SvO ₂		SaO ₂	
	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p	Koeff	p
1-2-2 ¹⁾	30.8	0.186	-3.8	0.798	-3.4	0.703	20.1	0.350
Konstante	113.8	0.009	88.1	0.011	111.3	0.002	81.2	0.020

1): Referenzkategorie Dosis 0.5-1-1

Tabelle 5 **Ergebnisse der Varianzanalyse Studienphase A**
(dritte BAY 63-2521 Applikation)

In Tabelle 5 werden die Ergebnisse der Varianzanalyse der Studienphase A nach der dritten BAY 63-2521 Applikation dargestellt.

Die Veränderung von SVR bei der dritten BAY 63-2521-Gabe hängt signifikant von der Dosierung ab. Bei Patienten mit der Dosierung „1-2-2 mg“ ist der prozentuale SVR-Anteil bei der dritten Gabe im Vergleich zu Base 3 um 13.6 Prozentpunkte kleiner als bei Patienten mit der Dosierung „0,5-1-1 mg BAY 63-2521“.

Bei den Parametern CO, HR und CI deutet sich die umgekehrte Tendenz an. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

In der Dosisfindungsgruppe [n=4] wurde die Veränderung der Hämodynamik unter NO-Inhalation (NO-Ende mit Base 2) durch einen t-Test für abhängige Stichproben ausgewertet (Tab. 6). Es konnte für keinen Parameter eine statistische Signifikanz berechnet werden. Das Signifikanzniveau lag bei 0,05.

	p-Wert
CI	-
CO	0.956
PVR	0.891
RRsyst	-
mSAP	0.448
SvO ₂	-
SVR	0.579
SaO ₂	-
HR	0.319
mPAP	0.505

Tabelle 6 **Vergleich von NO-Ende mit Base 2 in Studienphase A (t-Test für abhängige Stichproben)**

8.1.2. Häodynamik Studienphase B – Einmaldosierung BAY 63-2521

8.1.2.1. *Studienphase B – 2,5 mg BAY 63-2521*

Da die systemische Vasodilatation durch Reduktion von SVR und mSAP bei Applikation von 1 mg + 2 mg + 2 mg (= 5 mg) stärker ausgeprägt war als die pulmonale Selektivität mit Abfall von PVR und mPAP (PVR/SVR von im Mittel 0,3 vor BAY 63-2521 auf 0,4 unter BAY 63-2521-Wirkung) und bei einem Patienten bei der Kumulativdosis von 5 mg in der Studienphase A eine asymptomatische Hypotension zu bemerken war, entschieden wir uns die erste Patientengruppe mit einer oralen Einmaldosis von 2,5 mg BAY 63-2521 (Studienphase B) zu testen.

Hier bestätigten sich unsere ersten Ergebnisse und Auswertungen zu der medikamentösen Wirkung von BAY 63-2521, die wir in der Dosisfindungsgruppe gesehen hatten.

BAY 63-2521 wirkte neben seiner systemischen arterieller Drucksenkung auch pulmonal vasodilatierend (Abb. 12-16).

Nach Gabe der oralen Einmaldosisierung von 2,5 mg BAY 63-2521 sank der PVR auf einen Maximalwert von 72,7 % nach 45 min ab und blieb konstant niedrig zwischen 73 % und 84,3 % nach 4 h Beobachtungszeit (Abb. 14). Der mPAP reduzierte sich um max. 6,9 %. Die systemische Vasodilatation zeichnete sich durch Reduktion des SVR um 37,5 % auf 62,5 % 60 min nach BAY 63-2521-Einnahme aus, welcher auf 80 % erniedrigt nach 5 h blieb. Entsprechend fiel mSAP auf einen Maximalwert von 82,4 % nach 60 min ab und blieb bis zum Testungsende auf leicht niedrigerem Niveau.

Zusätzlich kam es zu einem maximalen CO-Anstieg um 35,8 % nach 60 min. Danach fiel das Herzzeitvolumen langsam ab, blieb aber bei Testungsende noch erhöht (um 19,2 %). Der Herzindex stieg klinisch relevant und signifikant (Tab. 8) an. Eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz zeichnete sich durch einen maximalen Anstieg von 22,5 % auch 60 min nach BAY 63-2521-Einnahme und um 15,4 % nach 5 h aus. Die arterielle und venöse Sauerstoffsättigung wurde nicht signifikant beeinflusst.

Die pharmakodynamischen Baselineparameter unter BAY 63-2521 sind in Tabelle 7 aufgezeigt.

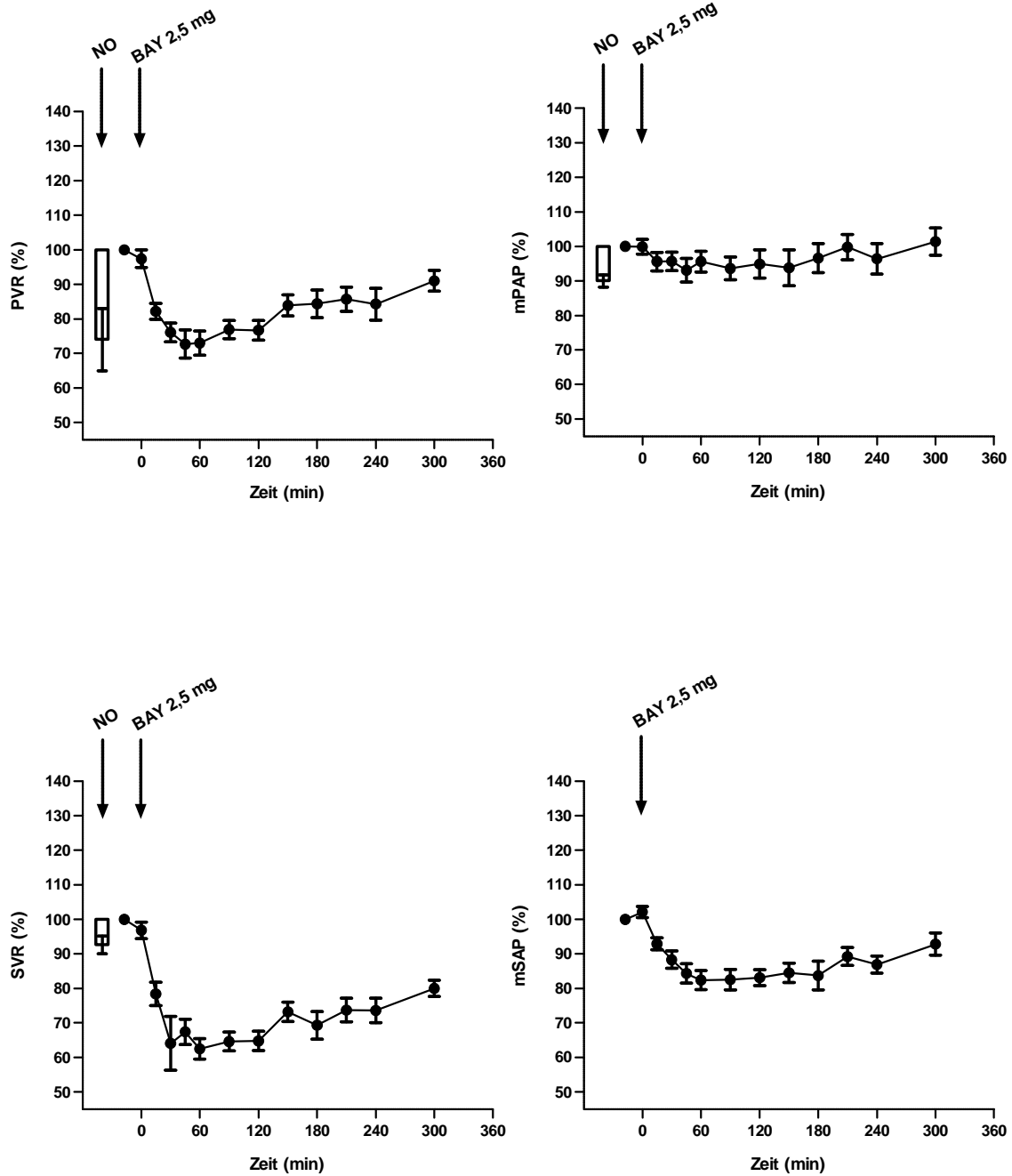


Diagramme zu Abbildung 14

Fortsetzung Diagramme Abbildung 14

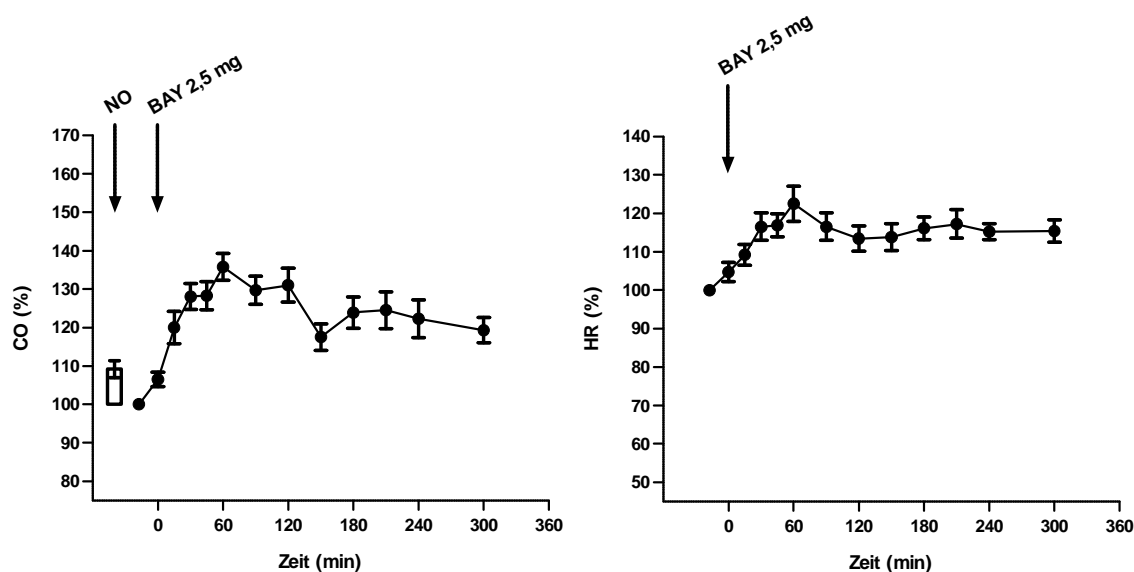


Abbildung 14 Hämodynamische Wirkung von BAY 63-2521 in einer oralen Einmaldosierung von 2,5 mg (Studienphase B)

Es wurden 10 Patienten [n=10] mit pulmonaler Hypertonie nach Erhebung der hämodynamischen Parameter am Rechtsherzkatheter bei Baseline Messungen und nach NO-Inhalation mit einer oralen Einmaldosierung von BAY 63-2521 in einer Konzentration von 2,5 mg getestet.

Die Gabe von BAY 63-2521 erfolgte zum Zeitpunkt „BAY Null“ 30 min nach NO-Inhalation und nach Durchführen einer dritten Base. Danach wurden die hämodynamischen Messdaten viertelstündlich zum Messzeitpunkt 15 min, 30 min, 45 min und 60 min erhoben. Danach erfolgte die Messung zum Zeitpunkt 1,5 h, 2 h, 2,5 h, 3 h, 3,5 h, 4 h, 5 h nach BAY 63-2521-Einnahme.

Zu den genannten Messzeitpunkten wurden jeweils die hämodynamischen Werte für PVR, mPAP, SVR, mSAP, CO und HR gemessen.

Die Messwerte sind jeweils als Mittelwerte in Prozent des Ausgangswertes zur Base 3 angegeben (y-Achse). Der Ausgangswert wurde als 100 % festgelegt.

Die Wirkung von BAY 63-2521 auf die hämodynamischen Parameter PVR, mPAP, SVR, mSAP, CO und HR wird als xy-Punkt-Liniengraph dargestellt.

Zusätzlich wird der Standardfehler als \pm SEM anhand der eingefügten Fehlerindikatoren zu jedem Messzeitpunkt gezeigt. Auf der x-Achse ist die Zeit in Minuten (min) aufgeführt.

Die inhalative NO-Wirkung auf die oben genannten hämodynamischen Parameter wird als Balkendiagramm als Mittelwert \pm SEM dargestellt

Abkürzungen: NO Stickstoffmonoxid, PVR pulmonale Gefäßwiderstand, mPAP mittlerer pulmonalarterieller Druck, SVR systemischer Gefäßwiderstand, mSAP mittlerer systemisch arterieller Druck, CO Herzzeitvolumen, HR Herzfrequenz, BAY = BAY 63-2521

8.1.2.2. *Studienphase B – 1 mg BAY 63-2521*

Nach der Testreihe mit einer Einmaldosierung von BAY 63-2521 in einer Konzentration von 2,5 mg führten wir eine Testung mit einer Einmaldosierung des Medikamentes mit 1 mg durch, um möglichst die niedrigste Konzentration festlegen zu können, bei der BAY 63-2521 noch wirksam ist. 5 Patienten wurden mit 1 mg BAY 63-2521 untersucht. Die pharmakodynamischen Parameter sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Die hämodynamische Wirkung (bezüglich mPAP, PVR, SVR, mSAP, CO) fiel ähnlich aus wie bei der Messung mit 2,5 mg (Abb. 14-16). Im Verlauf konnte man eine Reduktion des PVR auf ein Maximum von 82,4 % nach 60 min feststellen, mPAP auf 95 % 45-60 min nach BAY 63-2521-Gabe. Der SVR verringerte sich um 25,1 % auf 74,9 % nach 60 min bei maximalem Abfall von mSAP auf 87,5 % nach 1,5 h. Das Herzzeitvolumen erhöhte sich um max. 19 % auf 119 % 60 min nach BAY 63-2521-Applikation. Der Herzindex erhöhte sich somit klinisch relevant und statistisch signifikant (Tab. 8)

Es kam, wie bei den anderen Testreihen mit BAY 63-2521, auch bei diesem Studienprotokoll zu keiner reflektorischen Sympathikusreaktion, so dass keine reaktive Tachykardie auftrat. Der maximale Herzfrequenzanstieg lag bei + 6,5 % 45 min unter BAY 63-2521. Die gemessenen Werte für die Sauerstoffsättigung waren nicht signifikant verändert.

Während beider Testreihen mit jeweils einer Einzeldosis BAY 63-2521 (Studienphase B) kam es zu keinen Komplikationen oder ernsten Nebenwirkungen. In der Patientengruppe, die mit einer Einzeldosis von 2,5 mg BAY 63-2521 behandelt wurde, gab ein Patient eine verlegte Nasenatmung nach 45 min und 60 min nach Gabe des Medikamentes an, die als möglicherweise Medikamenten-relevant zu bewerten ist (Tab. 9).

Während der Testreihe mit einer Einzeldosis von 1 mg BAY 63-2521 wurde über Husten und Hustenreiz nach 240 min und 300 min nach Applikation und über Schwindel mit leichten Kopfschmerzen nach BAY-Einnahme berichtet. Letztere Nebenwirkung könnte als mögliche Medikamentennebenwirkung durch Dilatation kleinerer Blutgefäße infolge sGC Stimulation angesehen werden.

Sonst traten keine weiteren spezifischen Nebenwirkungen oder Zwischenfälle in dieser Studienphase auf.

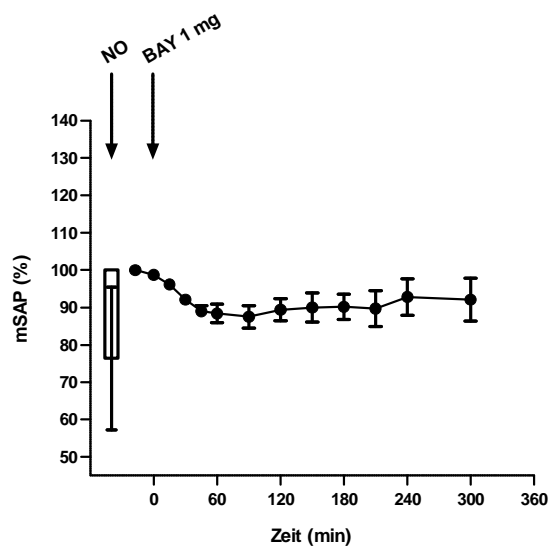
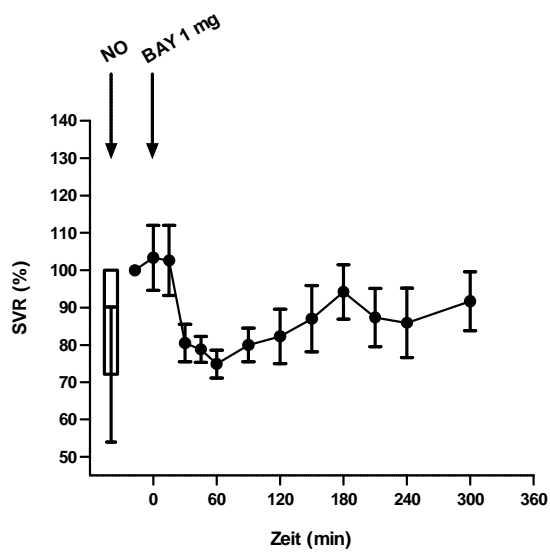
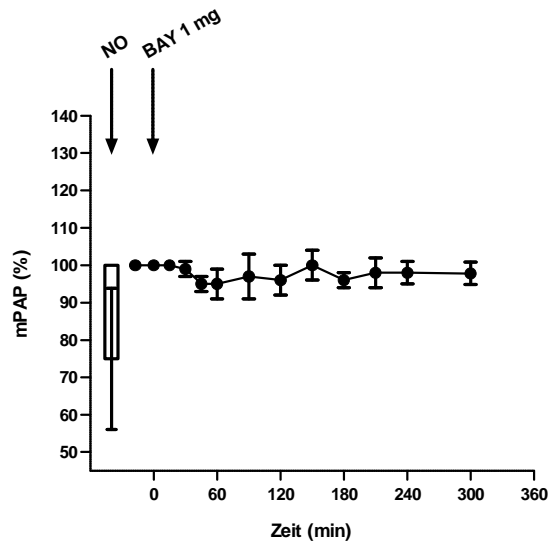
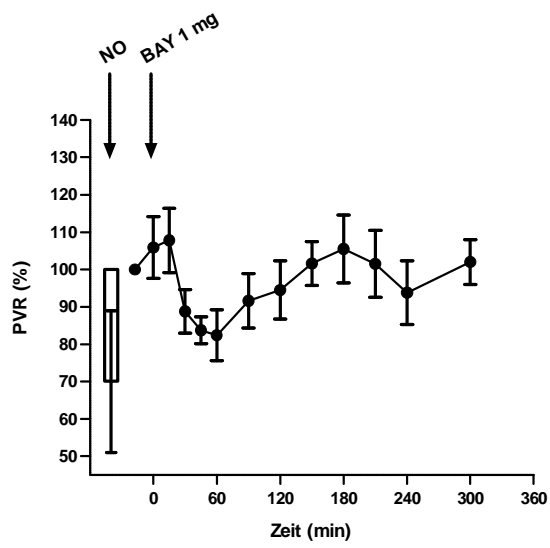


Diagramme zu Abbildung 15

Fortsetzung Diagramme Abbildung 15

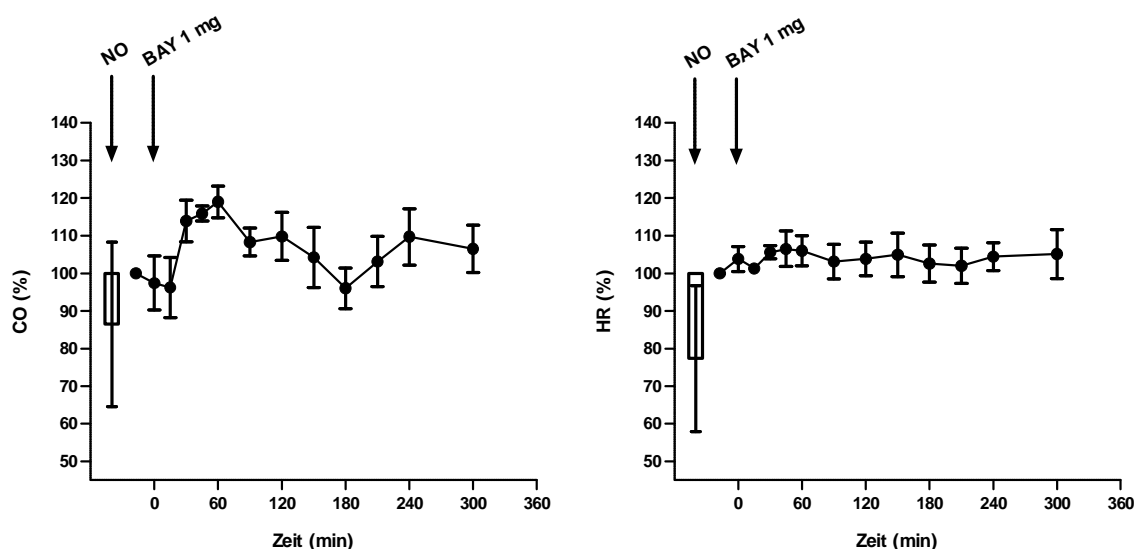


Abbildung 15 Hämodynamische Wirkung von BAY 63-2521 in einer oralen Einmaldosierung von 1 mg (Studienphase B)

Es wurden 5 Patienten [n=5] mit pulmonaler Hypertonie nach Erhebung der hämodynamischen Parameter am Rechtsherzkatheter bei Baseline Messungen und nach NO-Inhalation mit einer oralen Einmaldosierung von BAY 63-2521 in einer Konzentration von 1 mg getestet.

Die Gabe von BAY 63-2521 erfolgte zum Zeitpunkt „BAY Null“ 30 min nach NO-Inhalation und nach Durchführen der dritten Base. Danach wurden die hämodynamischen Messdaten viertelstündlich zum Messzeitpunkt 15 min, 30 min, 45 min und 60 min erhoben. Danach erfolgte die Messung zum Zeitpunkt 1,5 h, 2 h, 2,5 h, 3 h, 3,5 h, 4 h, 5 h nach BAY 63-2521-Einnahme.

Zu den genannten Messzeitpunkten wurden jeweils die hämodynamischen Werte für PVR, mPAP, SVR, mSAP, CO und HR gemessen.

Die Messwerte sind jeweils als Mittelwerte in Prozent des Ausgangswertes zur Base 3 angegeben (y-Achse). Der Ausgangswert wurde als 100 % festgelegt.

Die Wirkung von BAY 63-2521 auf die hämodynamischen Parameter PVR, mPAP, SVR, mSAP, CO und HR wird als xy-Punkt-Liniengraph dargestellt.

Zusätzlich wird der Standardfehler als \pm SEM anhand der eingefügten Fehlerindikatoren zu jedem Messzeitpunkt gezeigt. Auf der x-Achse ist die Zeit in Minuten (min) aufgeführt.

Die inhalative NO-Wirkung auf die oben genannten hämodynamischen Parameter wird als Balkendiagramm als Mittelwert \pm SEM dargestellt

Abkürzungen: NO Stickstoffmonoxid, PVR pulmonale Gefäßwiderstand, mPAP mittlerer pulmonalarterieller Druck, SVR systemischer Gefäßwiderstand, mSAP mittlerer systemisch arterieller Druck, CO Herzzeitvolumen, HR Herzfrequenz, BAY = BAY 63-2521

8.1.2.3. *Studienphase B – Statistische Auswertung*

In Studienphase B wurde die hämodynamische Wirkung einer Einmaldosierung von 2,5 mg und 1 mg BAY 63-2521 auf die hämodynamischen Parameter während der Rechtsherzkatheteruntersuchungen untersucht und mit inhalativem NO verglichen (Abb. 16). Als statistisches Testverfahren wurde die F-Statistik verwendet, um die statistische Signifikanz bewerten zu können ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.0001$). Die jeweilige Veränderung der hämodynamischen Parameter wurde als prozentualer Abfall oder Anstieg von der Baseline angegeben. In Tabelle 7 sind die pharmakodynamischen Parameter der Baseline von Studienphase B aufgeführt.

Unter NO-Inhalation kam es bei den 15 untersuchten Patienten zu einer geringen, nicht signifikanten Reduktion der hämodynamischen Parameter mPAP, PVR, SBP und SVR. Diese war ähnlich stark ausgeprägt im BAY 63-2521-Patientenkollektiv 1 mg und 2,5 mg (Tab. 7, 8). Inhalative NO wirkte sich zudem nicht signifikant auf Herzfrequenz oder Herzzeitvolumen bzw. Herzindex aus.

BAY 63-2521 induzierte hingegen dosisabhängig sowohl als 1 mg und 2,5 mg Dosierung eine klinisch relevante und statistisch signifikante Erhöhung des Herzzeitvolumens mit Anstieg des Herzindex (p-value zwischen 0,0151 und $< 0,0001$; Tab. 8) und eine gute pulmonale Vasodilatation durch Reduktion von PVR und mPAP. Bei Applikation von 2,5 mg BAY 63-2521 konnte der mPAP stärker reduziert werden als unter inhalativem NO ($p = 0,0341$, Tab. 8).

Die systemische Reaktion von SVR und mSAP waren stärker ausgeprägt als bei Gabe von inhalativem NO. Dennoch konnte unter Applikation von BAY 63-2521 in allen Studienreihen überwiegend ein mittlerer systolischer Blutdruck über > 110 mmHg beobachtet werden. Im Vergleich zu inhalativem NO verfügt BAY 63-2521 also über eine potente und länger anhaltende dilatatorische Wirkung durch Reduktion von mSAP, SVR und PVR und über einen kompensatorischen CO-Anstieg mit erhöhtem Herzindex (p-value zwischen 0,0220 und $< 0,0001$). Nur bei Gabe von 2,5 mg BAY 63-2521 konnte ein signifikanter Herzfrequenzanstieg beobachtet werden.

Parameter	Einheit	BAY 63-2521	
		1 mg	2,5 mg
Patientenanzahl	n	5	10
mPAP	mmHg	55,4 ± 16,6	42,1 ± 11,3
PVR	dyn*s*cm ⁻⁵	1028 ± 491	566 ± 209
SBP	mmHg	147 ± 25	133 ± 20
SVR	dyn*s*cm ⁻⁵	2127 ± 407	1324 ± 335
CI	L*min ⁻¹ *m ⁻²	2,17 ± 0,18	2,74 ± 0,82
HR	Schläge/min ⁻¹	84 ± 12	73 ± 10

Tabelle 7 Pharmakodynamische Parameter Baseline Studienphase B

Dargestellt sind die pharmakodynamischen Parameter aus den Rechtsherzkathetermessungen zum Zeitpunkt der Baseline in der Studienphase B mit BAY 63-2521.

Abkürzungen: mPAP mittlerer pulmonalarterieller Druck, PVR pulmonalarterieller Widerstand, SBP systolischer Blutdruck, SVR systemischer Gefäßwiderstand, CI Herzindex, HR Herzfrequenz

Parameter	Einheit	Korrelation (95% KI)	Two-sided p> Z
PAP	mmHg	-0,2550 (-0,3827– -0,1274)	< 0,0001
SBP	mmHg	-0,5569 (-0,6531– -0,4607)	< 0,0001
PVR	dyn*s*cm ⁻⁵	-0,4733 (-0,5815– -0,3650)	< 0,0001
SVR	dyn*s*cm ⁻⁵	-0,5910 (-0,6879– -0,4942)	< 0,0001
CI	L*min ⁻¹ *m ⁻²	0,4543 (0,3411– 0,5674)	< 0,0001

**Tabelle 8 Statistische Auswertung mit Spearman Korrelation zwischen
BAY 63-2521 Konzentration und hämodynamischen Parametern**

Dargestellt ist die Spearman Korrelation zwischen der Konzentration von BAY 63-2521 und den hämodynamischen Parametern pulmonalarterieller Druck (PAP), systolischer Blutdruck (SBP), pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR), systemisch vaskulärer Widerstand (SVR) und Herzindex (Cardiac index; CI). n=19

Abkürzungen: KI Konfidenzintervall, n Anzahl der Patienten

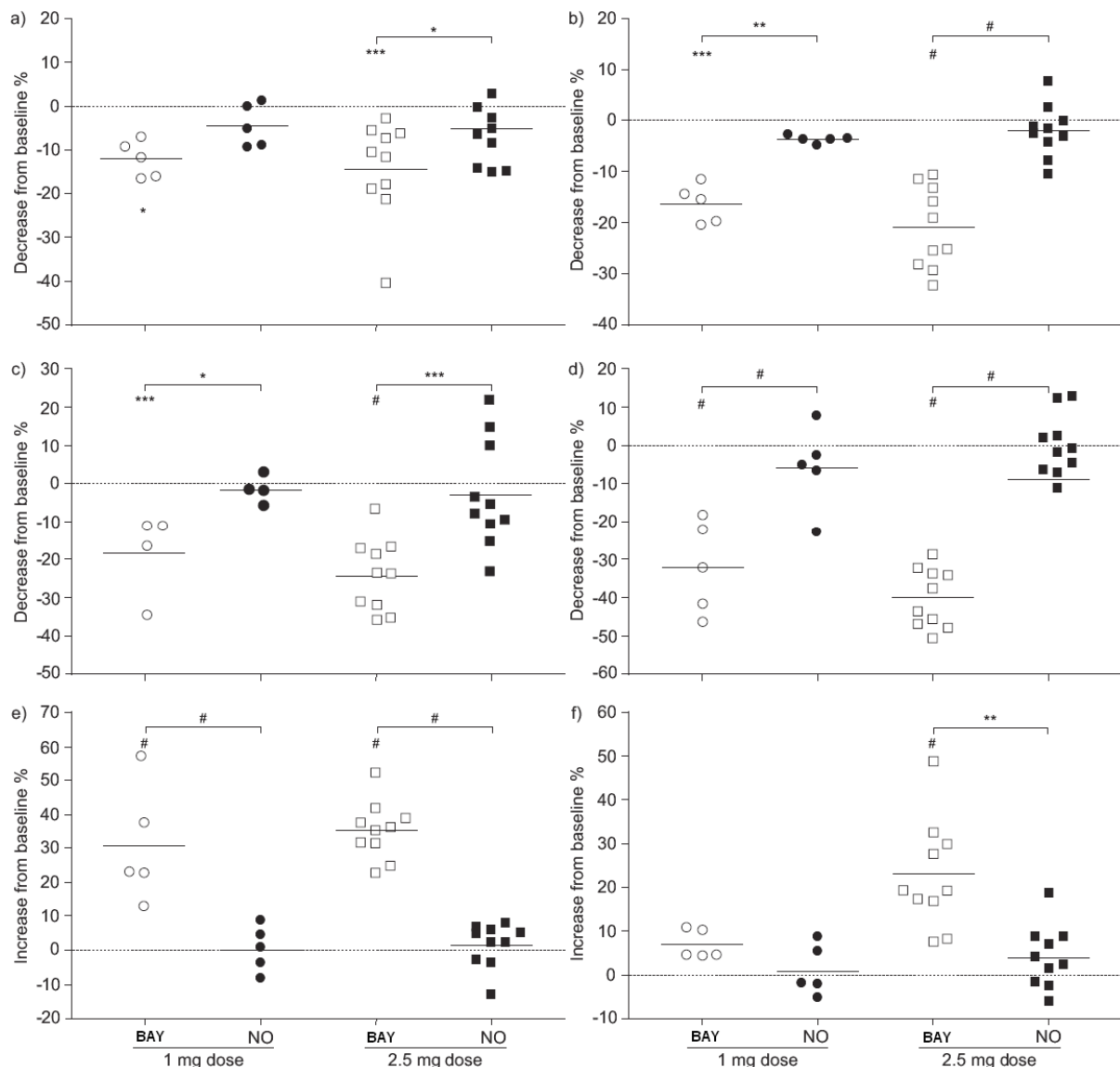


Abbildung 16 Veränderungen der hämodynamischen Parameter der Studienphase B (F-Statistik) (nach Grimminger et al.)

In Abbildung 16 werden die hämodynamischen Veränderungen unter Einmaldosierung von 1 mg und 2,5 mg BAY 63-2521 und inhalativem NO in Studienphase B während Rechtsherzkatheteruntersuchungen dargestellt.

Abgebildet ist der prozentuale Abfall von der Baseline für a) mittlerer pulmonalarterieller Druck, b) systolischer Blutdruck, c) pulmonaler Gefäßwiderstand und d) systemischer Gefäßwiderstand. Prozentualer Anstieg von der Baseline für e) Herzindex und f) Herzfrequenz. Statistische Signifikanz wurde durch die F-Statistik bestimmt. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$; #: $p < 0.0001$.

Abkürzungen: NO Stickstoffmonoxid, BAY = BAY 63-2521

8.1.3. Resümee: medikamentöse Sicherheit und Tolerabilität von BAY 63-2521

Zusammenfassend kann man sagen, traten bei den Testungen mit BAY 63-2521 insgesamt sechs leichte Nebenwirkungen bei 4 von 19 Patienten auf, die alle nur leicht bis mäßig stark ausgeprägt waren, kurz andauerten und sich alle bis zum Testungsende spontan reversibel vollständig zurückbildeten (Tab. 9). Davon können drei als möglicherweise BAY 63-2521 relevante Nebenwirkungen angesehen werden. Darunter zählen Flush, Schwindel mit leichten Kopfschmerzen und verlegte Nasenatmung. Allerdings als nicht relevante Nebenwirkungen gelten Husten, Miktionsstörungen und Harnverhalt. Außerdem traten bei einer Dosierung von BAY 63-2521 < 2,5 mg keine klinisch relevanten hämodynamische Veränderungen bezüglich der einzelnen Vitalparameter, EKG-Kontrollen und Laborwerten auf. Blutgase (PaO₂, PaCO₂ und SpO₂) und Ventilations-/Perfusionsverhältnisse waren ebenfalls nicht signifikant beeinflusst worden. Somit wurde BAY 63-2521 insgesamt gesehen von den Patienten bei einer Dosierung bis zu 2,5 mg BAY 63-2521 gut vertragen und toleriert.

Da bei einem Patienten bei Gabe der kumulativen Dosis von 5 mg BAY 63-2521 in Studienphase A eine asymptomatische Hypotension auftrat, wählten wir die 2,5 mg BAY 63-2521 Dosierung in Studienphase B als maximale Konzentration für die Einmaldosierung, um die klinische Effizienz und Wirksamkeit von BAY 63-2521 aufzeigen zu können. Die 1 mg Einmaldosis demonstrierte die Wirksamkeit des Medikamentes auf minimalem Wirkungslevel.

Die hämodynamischen Effekte korrelieren eng mit der Plasmakonzentration von BAY 63-2521. BAY 63-2521 erreicht seine höchste Konzentration im Plasma nach 0,25-1,5 Stunden. Seine Plasmahalbwertszeit beträgt 10-12 h. BAY 60-4552 bildet den aktiven Metaboliten von BAY 63-2521. Er macht ein Drittel der Aktivität von BAY 63-2521 aus und steigt ebenfalls dosisabhängig im Plasma an. Diese Auswertung wurde durch die zuständigen Labore von Bayer HealthCare AG durchgeführt.

	iNO	BAY 63-2521			
		Dosissteigerung		Einzeldosis	
		0,5 + 1 + 1 mg	1 + 2 + 2 mg	1 mg	2,5 mg
Patientenanzahl, n	19	2	2	5	10
Patienten, die über Nebenwirkungen* klagen, n (%)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	1 (20)	1 (10)
Niere / Harntrakt	—	Miktionsstörung [‡]	Harnverhalt [‡]	—	—
Gefäßsystem	—	<i>Flush</i> [♯]	—	—	—
Nervensystem	—	—	—	<i>Schwindel</i> [♯]	—
respiratorische, thorakale und mediastinale Beschwerden	—	—	—	Husten [‡]	<i>verlegte</i> [♯] <i>Nasenatmung</i>

[♯] **möglicherweise Medikamenten-relevant**

[‡] nicht Medikamenten-relevant

* Alle Nebenwirkungen waren vom Schweregrad als leichte Nebenwirkungen einzustufen.

Tabelle 9 Nebenwirkungen von BAY 63-2521

Es werden die während der Studie aufgetretenen unerwarteten Ereignisse und Nebenwirkungen von BAY 63-2521 in dieser Tabelle dargestellt, deren Wirkung bewertet und in wahrscheinlichen Bezug zur Studienmedikation gesetzt.

Innerhalb der BAY 63-2521 Studie wurde in der Studienphase A eine Dosissteigerung nach dem Dosierungsschema 0,5-1-1 mg [n=2] und 1-1-2 mg [n=2] BAY 63-2521 vorgenommen. Ein Patient klagte über Miktionsstörung und über Auftreten eines Flush bei Testung mit 0,5-1-1 mg BAY 63-2521. In der anderen Dosissteigerungsguppe bei Testung mit 1-2-2 mg BAY 63-2521 an zwei Patienten wurde einmal Harnverhalt angegeben.

Im Rahmen der Studienphase B wurde eine orale Einmaldosierung von 2,5 mg [n=10] und 1 mg [n=5] BAY 63-2521 unter Rechtsherzkatheteruntersuchung appliziert. Nach Applikation von 1 mg BAY 63-2521 wurde Schwindel mit leichten Kopfschmerzen und

Husten bei vermehrtem Hustenreiz beschrieben. Bei der 2,5 mg BAY 63-2521 Dosierung beklagte ein Patient eine verlegte Nasenatmung.

Flush, Schwindel und verlegte Nasenatmung können möglicherweise als Medikamenten relevante Nebenwirkung angesehen werden. Miktionsstörung, Harnverhalt und Husten gelten als nicht relevante Nebenwirkungen von BAY 63-2521. Insgesamt wurden 19 Patienten mit PH getestet, bei 4 Patienten traten leichte Nebenwirkungen während der Testung auf, die zum Testungsende spontan reversibel waren.

Abkürzung: iNO inhalatives NO

8.2. Hämodynamische Effekte von inhalativem NO bei BAY 63-2521 Patienten

In der Dosisfindungsgruppe (Studienphase A) reagierten die Patienten gering pulmonal selektiv auf NO (Abb. 12, 13). Die maximale prozentuale inhalative NO-Wirkung auf den PVR betrug im Mittel $94 \% \pm 14$ (SEM) (-6 %), wobei der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) von $482,0 \pm 117,6$ (Base 2) auf $471,5 \pm 162,7 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ (Ende NO-Inhalation) sank. mPAP sank um $5 \% \pm 7$. SVR, mSAP, CO, HR wurden nicht signifikant beeinflusst.

In der 2,5 mg BAY 63-2521-Patientengruppe mit Einmaldosierung (Studienphase B) (Abb. 14-16) lag die inhalative NO-Wirkung auf den PVR bei -26 % ($74 \% \pm 9$) mit einem PVR-Abfall von $567,6 \pm 67,8$ (Base 2) auf $474,1 \pm 62,1 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ (NO-Ende). Der mPAP reduzierte sich um 10 % durch NO-Inhalation, die anderen hämodynamischen Parameter veränderten sich nur geringfügig (SVR-Reduktion -7,4 %, Anstieg von CO um 9,2 %, keine signifikante Veränderung von Herzfrequenz, mSAP und Sauerstoffsättigung).

In der 1 mg BAY 63-2521-Patientengruppe betrug das Maximum der NO-Wirkung im Mittel $70 \% \pm 19$ (-30%), der PVR-Wert reduzierte sich von $945,6 \pm 106,1$ bei Base 2 auf $818,2 \pm 102,8 \text{ dyn*s*cm}^{-5}$ am Ende der NO-Inhalation.

mPAP verringerte sich um 25 %. Durch NO-Inhalation sank der SVR um 28 % und mSAP um 23,7 %. CO fiel um 13,6 % ab, HR um 22,7 %. Die Sauerstoffsättigung wurde ebenfalls nicht signifikant beeinflusst.

Zusammenfassend, kommt es unter NO-Inhalation somit nur zu einer geringgradigen, nicht signifikanten Reduktion von mPAP, PVR, SVR und mSAP. Es treten keine relevanten Veränderungen von HR, CO bzw. Herzindex auf.

8.3. Perfusions- und Ventilationsverhältnisse unter pharmakologischer Testung mit BAY 63-2521

In der Dosisfindungsgruppe BAY 63-2521 der Studienphase A [n=4] überwog das normale V/Q-Verhältnis zwischen 0,1 % und 10 % zu allen Messzeitpunkten (Base 2, NO-Ende, BAY 63-2521-Applikation, BAY 63-2521 60 min, 120 min und 180 min nach der ersten BAY 63-2521-Gabe) (Abb. 17).

Der V/Q-Quotient 0,1-1 lag bei Base 2 summiert bei $93,88 \% \pm 4,35$, reduzierte sich durch NO-Inhalation auf $91,45 \% \pm 4,56$ und auf $86,23 \% \pm 23,58$ bei erster BAY 63-2521-Applikation. Bei zweiter und dritter Applikation sowie 1 h nach der dritten Dosierung von BAY 63-2521 betrugen die Werte des V/Q-Areals (0,1-10 %) $91,05 \% \pm 6,48$, $90,83 \% \pm 7,48$ und $88,65 \% \pm 3,51$.

Der Shuntfluss war bei Base 2 mit $1,4 \% \pm 0,6$ nur leicht erhöht, stieg aber durch NO-Inhalation auf $3,88 \% \pm 2,71$ und durch Einnahme der ersten BAY 63-2521-Dosis auf ein Maximum von $12 \% \pm 9,67$ an. Nach zweiter und dritter BAY 63-2521-Gabe sowie 1 h nach der dritten Dosis reduzierte sich der Shuntfluss wieder auf Werte von $1,23 \% \pm 0,58$, $4,1 \% \pm 1,90$ und $3,68 \% \pm 1,61$. Der Shuntfluss erhöhte sich demnach durch BAY 63-2521-Einnahme mehr als durch NO-Inhalation.

Die Perfusion von „low V/Q“-Lungenbezirken mit $< 0,1 \%$ lag in der Summe bei Base 2 bei $4,28 \% \pm 2,48$, und nach NO-Inhalation bei $4,63 \pm 2,51$ und waren im Vergleich somit nicht signifikant zueinander verändert. Durch die drei BAY 63-2521-Dosierungen und bei Messung 1 h nach der dritten Applikation erhöhte sich das V/Q-Verhältnis $< 0,1\%$ auf $1,3 \% \pm 1,23$, auf $7,23 \% \pm 2,19$, auf $5,0 \% \pm 2,78$ und auf $7,65 \% \pm 3,13$. Somit wurden die Alveolen besser perfundiert als ventiliert.

Die „high V/Q“-Lungenareale mit fraktionierter oder totaler Ventilation waren nicht signifikant minimal erhöht. Es kam zu keiner Totraumventilation bei Messung des V/Q-Quotienten > 100 .

Im Patientenkollektiv [n=15], das mit einer oralen Einmaldosis BAY 63-2521 2,5 mg oder 1 mg behandelt wurde, beobachteten wir äquivalente Ergebnisse (Abb. 18). Der Shuntfluss lag bei Base 2 und Ende NO-Inhalation bei $1,32 \% \pm 0,52$ bzw. $1,89 \% \pm 0,79$ und stieg bei Applikation von BAY 63-2521 auf $2,47 \% \pm 0,84$ an und erhöhte sich nach 3 h auf $7,82 \% \pm 4,79$.

In den „low V/Q“-Arealen der Lunge $< 0,1 \%$ war die Durchblutung der Lungenbezirke nahezu gleich bei Base 2 mit $9,49 \% \pm 3,33$ und bei NO mit $11,56 \% \pm 4,3$ verteilt. Die Perfusion erhöhte sich von $7,7 \% \pm 3,39$ durch BAY 63-2521-Einnahme auf maximale $16,55 \% \pm 4,89$ nach 1 h, $11,71 \% \pm 3,68$ nach 2 h und gleich bleibend auf $11,83 \% \pm 3,41$ nach 3 h BAY 63-2521-Wirkung.

Auch bei dieser MIGET-Untersuchung überwog das normale Ventilations-/Perfusions-Verhältnis zwischen 0,1-10 %. Summiert betrug dieses im Mittel $88,87 \% \pm 8,7$ bei Base 2, $86,08 \% \pm 9,46$ durch NO-Inhalation, $89,62 \% \pm 10,32$ bei BAY 63-2521-Gabe und $81,06 \% \pm 10,43$ nach 1h, $85,6 \% \pm 9,76$ und $80,18 \% \pm 9,37$ nach 3 h BAY 63-2521-Wirkung.

Die „high V/Q“-Lungenbezirke (10-100) waren nicht signifikant verändert, es kam zu keiner Totraumventilation (> 100).

Zusammenfassend stellten wir fest, dass BAY 63-2521 die normalen Blutfluss- und Ventilationsverhältnisse nur geringfügig veränderte. Es kam vor allem zu einer leichten Erhöhung der Perfusion in den „low V/Q-Arealen“ $< 0,1$ und zu einer Erhöhung des intrapulmonalen rechts-links Shunts. Trotz pulmonaler Vasodilatation kam es zu keiner signifikanten Verschlechterung des Gasaustausches, der Blutgaswerte und der Oxygenierung. Es fiel keine V/Q-Fehlverteilung im Rahmen der MIGET-Untersuchung auf.

Wir beobachteten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen bei der V/Q-Ratio $> 10-100$ und > 100 , es bestand also auch keine Totraumventilation.

Bei drei Patienten waren die MIGET-Entnahmen aus technischen Gründen nicht auszuwerten, bei drei weiteren konnten nicht alle MIGET-Ergebnisse vollständig übernommen werden.

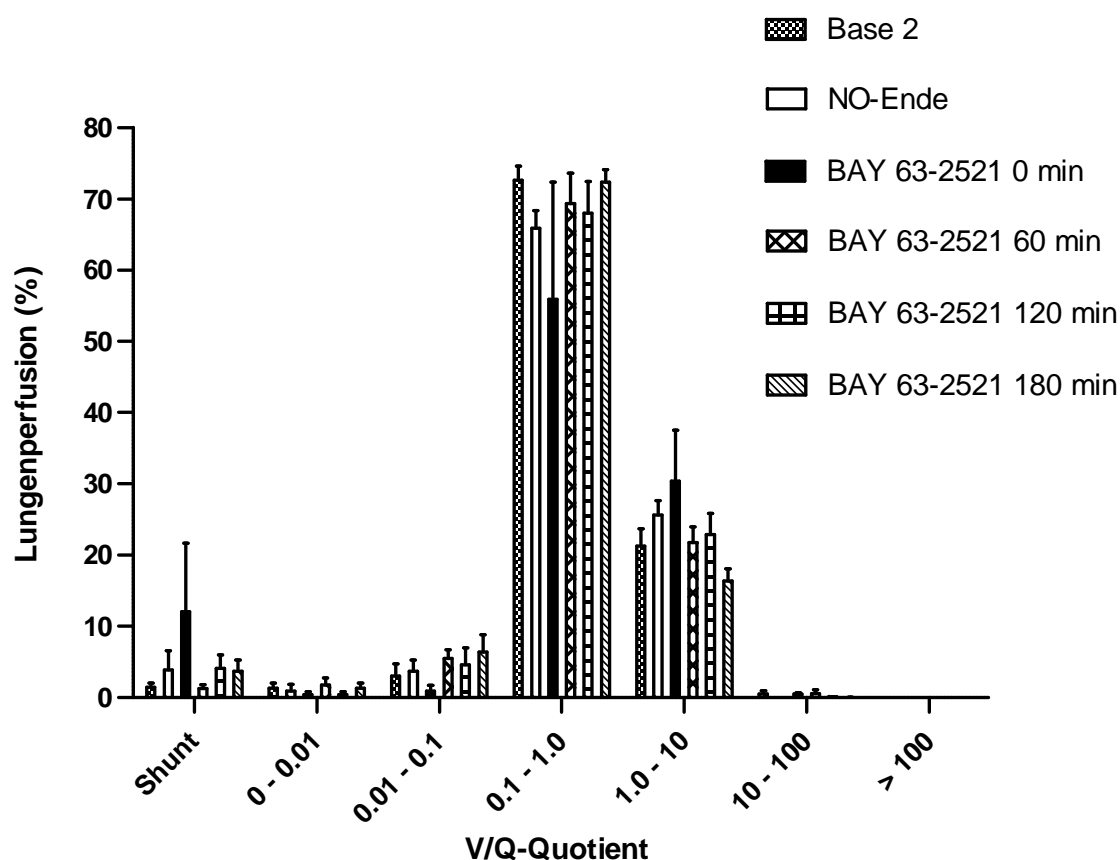


Abbildung 17 MIGET: Auswertung der Perfusions- und Ventilationsverhältnisse nach Applikation von 0,5 mg - 1 mg - 1 mg und 1 mg - 2 mg - 2 mg BAY 63-2521 (Studienphase A)

Die MIGET-Untersuchung wurde in der Studienphase A durchgeführt. In der Dosisfindungsgruppe erhielten je zwei PH-Patienten BAY 63-2521 in ansteigender Dosierung von 0,5-1-1mg [n=2] oder 1-2-2 mg [n=2].

Die Ventilations- und Perfusionsverhältnisse wurden bei Base 2, Ende NO-Inhalation und zu den jeweiligen BAY 63-2521-Applikationen sowie 1 h nach der dritten BAY 63-2521-Einnahme bestimmt.

Zu allen Messzeitpunkten wird der V/Q-Quotient (auf der x-Achse abzulesen) zur Beschreibung des Shuntflusses dargestellt und es werden die „low V/Q“-Lungenareale mit einem V/Q-Quotienten < 0,1, das normale V/Q-Verhältnis zwischen 0,1-10, die „high V/Q“-Lungenareale mit einem V/Q-Quotienten von 10-100 und die Totraumventilation ohne Perfusion mit dem V/Q-Quotienten über > 100 bestimmt.

Die Lungenperfusion ist auf der y-Achse in Prozent zu erkennen. Die Werte werden als Mittelwerte in Prozent berechnet.

In den einzelnen Balkendiagrammen sind die Standardfehler als \pm SEM in Form von Fehlerindikatoren angegeben.

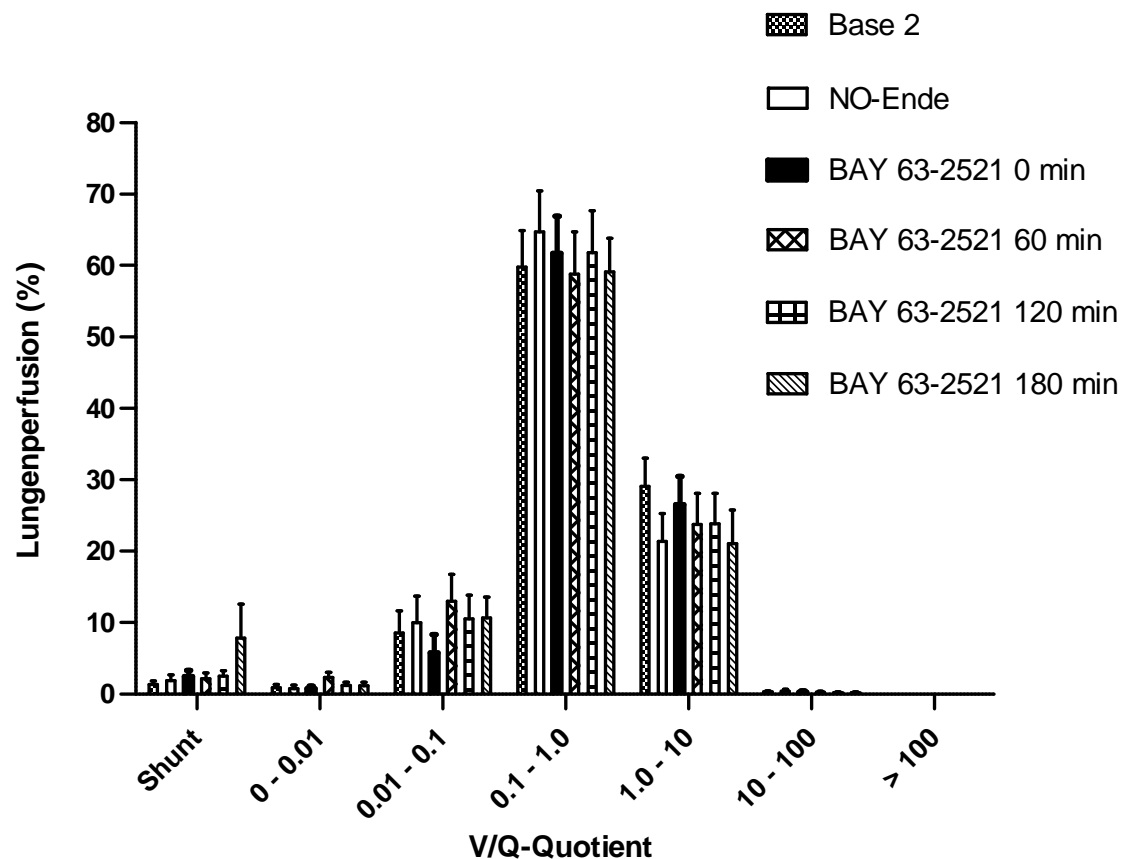


Abbildung 18 MIGET: Auswertung der Perfusions- und Ventilationsverhältnisse nach Applikation von 1 mg und 2,5 mg BAY 63-2521 (Studienphase B)

Die MIGET-Untersuchung wurde während der Studienphase B durchgeführt. In dieser erhielten 5 Patienten die Studienmedikation BAY 63-2521 als orale Einmaldosierung von 1 mg [n=5] und 10 Patienten in einer Einmaldosierung von 2,5 mg [n=10].

Die Ventilations- und Perfusionsverhältnisse wurden bei Base 2, Ende NO-Inhalation und bei BAY 63-2521 Applikation sowie 1 h, 2 h und 3 h nach BAY 63-2521-Einnahme bestimmt. Zu allen Messzeitpunkten wird der V/Q-Quotient (auf der x-Achse abzulesen) zur Beschreibung des Shuntflusses dargestellt und es werden die „low V/Q“-Lungenareale mit einem V/Q-Quotienten < 0,1, das normale V/Q-Verhältnis zwischen 0,1-10, die „high V/Q“-Lungenareale mit einem V/Q-Quotienten von 10-100 und die Totraumventilation ohne Perfusion mit dem V/Q-Quotienten über > 100 bestimmt.

Die Lungenperfusion ist auf der y-Achse in Prozent zu erkennen. Die Werte werden als Mittelwerte in Prozent berechnet.

In den einzelnen Balkendiagrammen sind die Standardfehler als \pm SEM in Form von Fehlerindikatoren angegeben.

8.4. Effekte von inhalativem NO und Sildenafil auf die Hämodynamik in der Vergleichsgruppe

Die 15 Patienten der Vergleichsgruppe [n=15] wurden nach Messung der hämodynamischen Parameter von den Baselines (Base 1, 2, 3) medikamentös mit inhalativem Stickstoffmonoxid (NO, 10-20 ppm für 5-10 min) nach Base 2 und mit einer oralen Einmaldosis Sildenafil (25 mg od. 50 mg) nach Base 3 behandelt (Abb. 11, 19).

Inhalatives NO führte zu einer pulmonalen Vasodilatation mit Reduktion des PVRs prozentual um maximal 19 % und des mPAPs um 23 %. Systemisch stieg der SVR um 17 % an bei nahezu unverändertem mSAP. CO reduzierte sich um 4 %, keine signifikante Veränderung der Herzfrequenz. Dies lässt sich durch den Anstieg des systemischen Gefäßwiderstands mit Verminderung des venösen Blutflusses erklären. Inhalatives NO führten bei den untersuchten Patienten zu einer Erhöhung der Sauerstoffsättigung.

Nach Gabe von Sildenafil zeigte sich eine Reduktion des PVR um max. -18 % nach 30 min. Der PVR blieb konstant niedriger bis zum Testungsende (nach 45 min -13 %, nach 60 min -11 %). Der mPAP konnte ebenfalls nach 30 min um -7 % gesenkt werden und blieb um -5 % auch erniedrigt nach 60 min. Seine Wirkung auf den systemischen Widerstand und Druck war gering ausgeprägt. Systemisch fiel ein Abfall des SVR um max. -10 % auf und zeitgleich des mSAPs um -8 % ohne relevante Beeinflussung der Herzfrequenz. Kompensatorisch erhöhte sich das CO um 8 % nach 30 min. Sildenafil zeigte keine relevante Wirkung auf die Sauerstoffsättigung bei den Blutgasanalysen.

Zusammenfassend kann postuliert werden, dass inhalatives NO pulmonal vasodilatativ wirkt -mit Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes und des pulmonalarteriellen Mitteldruckes- ohne relevante systemische Vasodilatation mit Abfall von SVR und mSAP. Im Vergleich verfügt Sildenafil zwar auch über eine potente pulmonale Vasodilatation, führt aber zusätzlich zur Beeinflussung der systemischen Hämodynamik mit Reduktion von SVR und mSAP. Kompensatorisch erhöht sich das Herzzeitvolumen durch Vorlastsenkung ohne Auftreten eines reaktiven Herzfrequenzanstiegs. Das maximale Wirkungsoptimum von Sildenafil tritt nach 30-45 min ein.

Sowohl bei NO-Inhalation als auch Sildenafilinnahme kommt es zu keiner reflektorischen Sympathikusaktivierung. Die Blutgasparameter verschlechterten sich nicht.

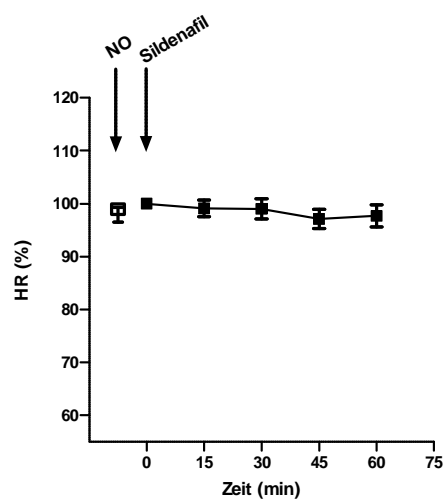
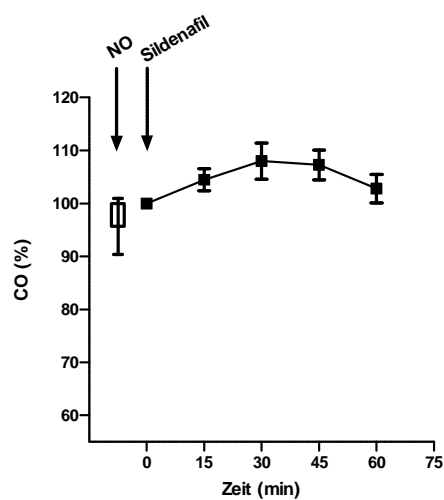
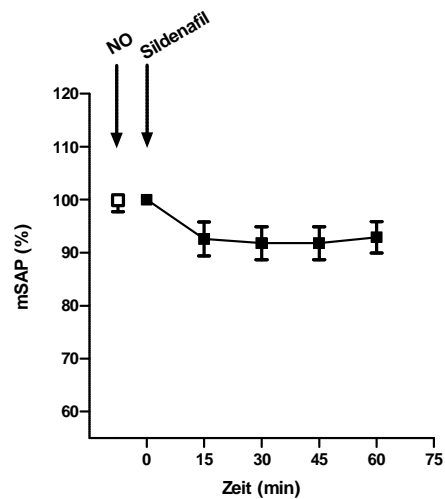
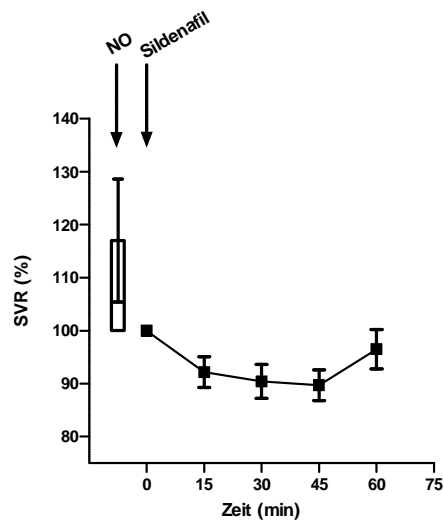
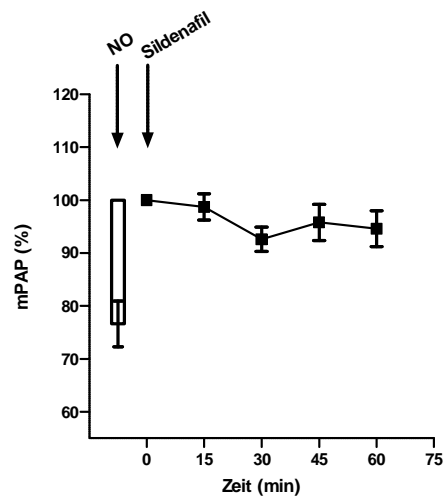
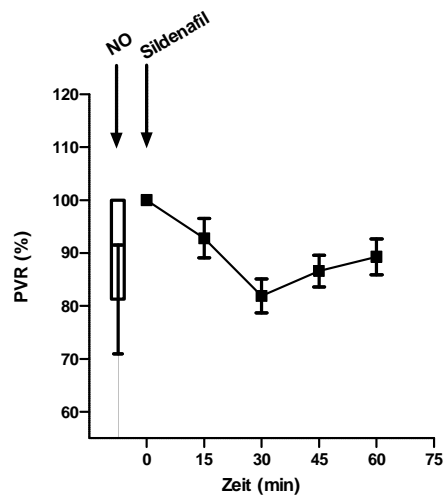


Diagramme zu Abbildung 19

Fortsetzung Diagramme Abbildung 19

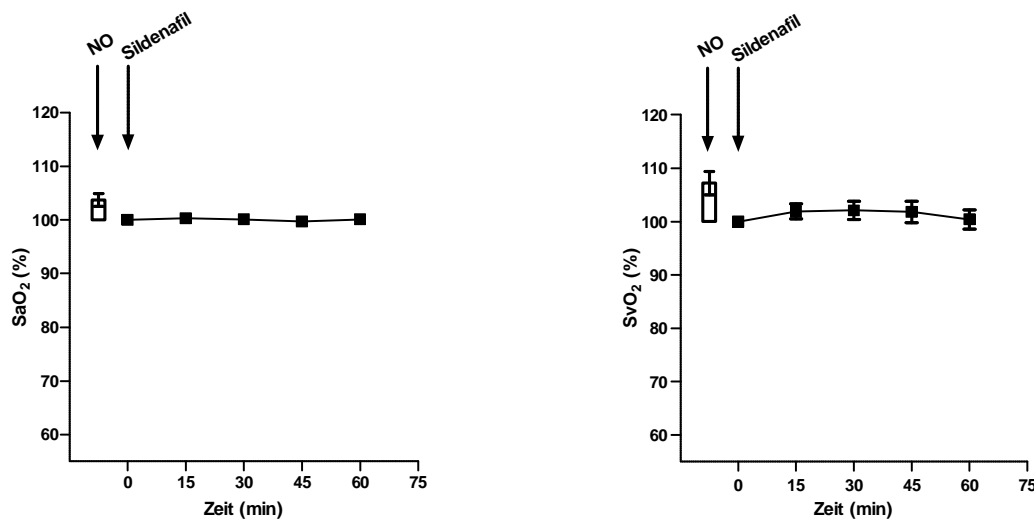


Abbildung 19 Hämodynamische Wirkung von inhalativem NO und oralem Sildenafil in der Vergleichsgruppe

Die Vergleichsgruppe zur Studie mit BAY 63-2521 wurde an 15 Patienten mit pulmonaler Hypertonie [n=15] durchgeführt. Diese waren an der gleichen Ätiologie ihrer PH erkrankt und verfügten über die gleiche medikamentöse häusliche Therapie wie der Patient aus der Kontrollgruppe. Wir wählten sie möglichst ohne große Differenz in Alter und funktionellem Status (NYHA-Klassifikation, 6 min Gehtest) aus.

Nach Durchführung von 2 Base-Messungen und einer Messung unter Sauerstoffapplikation (nicht dargestellt) inhalierten alle Patienten NO in einer Konzentration von 20 ppm für 5-10 min bis zur maximalen pulmonalen Vasodilatation. Nach Normalisierung der Hämodynamik auf Ausgangswerte vor NO-Inhalation wurde erneut eine Base (Base 3) durchgeführt. Danach applizierten wir dem Patienten mit etwas Mineralwasser Sildenafil oral als 25 mg oder 50 mg Tablette (Zeitpunkt 0). Die Konzentration von Sildenafil richtete sich nach den systemischen Kreislaufparametern (SVR, mSAP) und der zu erwarteten pulmonalen Reaktion. Die hämodynamische Wirkung von Sildenafil -eines PDE-5 Inhibitors- wurde 15 min, 30 min, 45 min und 60 min nach Applikation am Rechtsherzkatheter gemessen. Zusätzlich wurde die kapilläre Sauerstoffsättigung bestimmt.

Sowohl zur NO-Inhalation als auch unter Sildenafilwirkung wurden folgende hämodynamische Parameter am Rechtsherzkatheter erfasst und als Mittelwerte in Prozent \pm Standardfehler (SEM) aufgeführt: PVR, mPAP, SVR, mSAP, CO, HR. Der Ausgangswert vor NO-Inhalation und Sildenafilgabe wurde als 100 % berechnet. SaO₂ und SvO₂ wurden aus kapillärem Blut bestimmt.

Die inhalative NO-Wirkung auf die Hämodynamik wird als Balkendiagramm gezeigt, der Einfluss von Sildenafil als xy-Punkt-Liniengraph.

Abkürzungen: PVR pulmonaler Gefäßwiderstand, mPAP mittlerer pulmonalarterieller Druck, SVR systemischer Gefäßwiderstand, mSAP mittlerer systemisch arterieller Druck, CO Herzzeitvolumen, HR Herzfrequenz, SaO₂ arterielle Sauerstoffsättigung, SvO₂ venöse Sauerstoffsättigung, NO Stickstoffmonoxid

8.5. Vergleichsgruppe – Statistische Auswertung

Die Vergleichsgruppe [n=15] wurde mit inhalativem NO und Sildenafil im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen behandelt.

Als statistisches Testverfahren wurde der t-Test für abhängige Stichproben gewählt, um aufzeigen zu können, ob inhalatives NO eine signifikante Veränderung auf die in Tabelle 10 genannten hämodynamischen Parameter bewirkt. Signifikanz besteht dann, wenn der p-Wert $< 0,05$ beträgt.

Inhalatives NO führt in der Vergleichsgruppe signifikant zu einer Reduktion des PVR ($p = 0,044$) und des mPAP ($p = 0,000$) und bewirkt eine relevante Veränderung der Sauerstoffsättigung. Für die folgenden Parameter CO, CI, RRsystolisch, mSAP, SVR und HR konnte keine signifikante Veränderung festgestellt werden.

	p-Wert
CI	0.468
CO	0.481
PVR	0.044
RRsyst	0.984
mSAP	0.801
SvO ₂	0.004
SVR	0.145
SaO ₂	0.010
HR	0.170
mPAP	0.000

Tabelle 10 **Vergleich inhalatives NO mit Base 2 in der Vergleichsgruppe (t-Test für abhängige Stichproben)**

Die Wirkung von Sildenafil wurde 15 min, 30 min, 45 min und 60 min nach Gabe der Medikation untersucht (Tab. 11). Es sollte statistisch ausgewertet werden, ob es zu einem der Zeitpunkte zu einer statistisch signifikanten Veränderung im Vergleich zur vorher erhobenen Base 3 kommt. Zunächst wurde in einer Varianzanalyse (F-Test) getestet, ob der Wert des Parameters vom Zeitpunkt abhängt. Bei den Parametern, bei denen ein signifikanter Unterschied resultiert, d.h. der p-Wert des F-Tests $< 0,05$ ist, werden im zweiten Schritt die Zeitpunkte 15 min, 30 min, 45 min und 60 min nach Sildenafilinnahme mit Base 3 durch einen t-Test für abhängige Stichproben verglichen.

Statistisch signifikant wirkt sich Sildenafil auf PVR, mPAP, SVR und mSAP aus.

Es kommt zu einer Reduktion des PVR ($p = 0,003$) statistisch signifikant zu den Zeitpunkten 30 min, 45 min und 60 min. mPAP reduziert sich nur 30 min nach Sildenafileinnahme ($p = 0,005$) signifikant.

Die Reduktion von SVR ist statistisch signifikant zu allen Zeitpunkten, außer nach 60 min.

mSAP ($p = 0,005$) fällt statistisch signifikant zu den Zeitpunkten 30 min und 45 min ab.

Die Wirkung von Sildenafil auf die anderen hämodynamischen Parameter führt zu keiner statistisch signifikanten Veränderung.

	p-Wert des F-Tests	Vergleich mit Base 3 (p-Werte des t-Tests)			
		15 min	30 min	45 min	60 min
CI	0.065	-	-	-	-
CO	0.063	-	-	-	-
PVR	0.003	0.332	0.000	0.002	0.010
RRsyst	0.050	-	-	-	-
mSAP	0.005	0.056	0.036	0.034	0.055
SVO2	0.342	-	-	-	-
SVR	0.004	0.006	0.003	0.012	0.270
SaO2	0.905	-	-	-	-
HR	0.247	-	-	-	-
mPAP	0.041	0.595	0.005	0.138	0.088

Tabelle 11 **Wirkung von Sildenafil - Varianzanalyse mit Messwiederholung**

9. Zusammenfassung

BAY 63-2521 ist ein von Bayer HealthCare AG (Wuppertal) entwickeltes Medikament, das in einer nicht-randomisierten, nicht verblindeten, Dosis-eskalierenden, klinischen Phase II-Studie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer pulmonaler Hypertonie im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH auf seine akute Wirkung bei präkapillärer pulmonaler Hypertonie untersucht wurde. BAY 63-2521 ist ein direkter Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, die NO-unabhängig, aber Häm-abhängig aktiviert wird. Die Enzymaktivität der sGC kann NO-unabhängig gesteigert werden. Zusätzlich kann aber auch die endogene Wirkung von Stickstoffmonoxid (NO) bei niedrigem NO-Gehalt auf die lösliche Guanylatzyklase verstärkt werden.

Wir verabreichten sequentiell inhaliertes NO und BAY 63-2521 als Trinklösung an 19 Patienten mit pulmonaler Hypertonie [n = 19].

In Studienphase A wurde BAY 63-2521 stündlich in steigender Dosierung von 0,5 mg + 1 mg + 1 mg = Zieldosis 2,5 mg [n = 2] oder in der Dosierung 1 mg + 2 mg + 2 mg = Zieldosis 5 mg [n = 2] verabreicht. Hierbei stellte sich eine maximale gut tolerierte Dosis von 2,5 mg heraus. In Studienphase B wurde BAY 63-2521 als Einmaldosierung von 1 mg bei 5 Patienten sowie von 2,5 mg bei 10 Patienten appliziert. Hierbei zeigte die Substanz ein gutes Sicherheitsprofil. Die hämodynamische Reaktion dieser Patienten wurde mit denen der Vergleichsgruppe, die mit inhalativem NO und oralem Sildenafil- einem PDE-5 Inhibitor- untersucht wurden, verglichen. In der Vergleichsgruppe wurden Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei äquivalenten Grunderkrankungen, PH-Kriterien und medikamentösen Vortherapien zum BAY 63-2521-Kollektiv ausgewählt. Einschlusskriterium für die Teilnahme an der BAY 63-2521 Studie war das Vorliegen einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH), einer pulmonalen Hypertonie aufgrund einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) oder aufgrund von chronischen Thromboembolien (CTEPH) entsprechend der Gruppe 1, 3 und 4 der klinischen Venedig-Klassifikation pulmonaler Hypertension.

Die vorliegende Studie zeigte eine potente, dosisabhängige pulmonale und systemische Vasodilatation durch BAY 63-2521. Begleitend kam es zu einer deutlichen Steigerung und Normalisierung des in Ruhe meist eingeschränkten Herzzeitvolumens infolge der Entlastung

des rechten Ventrikels durch die pulmonale Widerstandssenkung. Dieser Zugewinn an Kreislaufleistung kompensierte die systemische Vasodilatation ohne zusätzlichen deutlich signifikanten Herzfrequenzanstieg oder starke reflektorische Sympathikusaktivierung.

BAY 63-2521 wurde in Dosierungen bis 2,5 mg gut vertragen, bei Gabe von kumulativ 5 mg BAY 63-2521 in Studienphase A kam es einmalig zu einer asymptomatischen, spontan reversiblen Hypotension. Daher wählten wir in Studienphase B eine Einmaldosierung von 2,5 mg aus, um die Effizienz und Wirksamkeit von BAY 63-2521 zu zeigen. Die minimale wirksame Einmaldosierung von BAY 63-2521 war 1 mg.

Die Messung der intrapulmonalen Ventilations-/Perfusionsverteilung mittels Multiple Inert Gas Elimination Technique (MIGET) zeigte eine geringfügige Erhöhung des Shuntflusses und der low-V/Q Areale durch BAY 63-2521. Dies hatte jedoch keine Auswirkungen auf die Blutgase, die Oxygenierung, den Gasaustausch und das Ventilations-/Perfusionsverhältnis. Während der Studienphase wurden im Dosisbereich bis 2,5 mg keine klinisch relevanten oder gar schweren Medikamentennebenwirkungen beobachtet.

Laborchemische Parameter und elektrokardiografische Befunde wurden nicht verändert durch die Applikation von BAY 63-2521.

Zusammenfassend konnten in dieser limitierten Studie ein gutes Sicherheitsprofil, eine gute Tolerabilität und gute klinische Effekte von BAY 63-2521 gefunden werden. BAY 63-2521 beeinflusst über die direkte NO-unabhängige Stimulation der löslichen Guanylatyklase den NO-sGC-cGMP Signalweg und führt somit zu einer Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes und über eine Rechtsherzentlastung zu einer Verbesserung des Herzzeitvolumens bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer pulmonaler Hypertonie. BAY 63-2521 stellt eine neue medikamentöse Therapieoption dar und weist ein großes therapeutisches Potential in der Behandlung von pulmonalen Gefäßerkrankungen auf.

10. Summary

BAY 63-2521 is a new drug which was developed in the laboratories from Bayer HealthCare AG, (Wuppertal/Germany). It was investigated for the treatment of moderate to severe pulmonary hypertension in a non-randomized, dose-escalated, clinical phase II-study during right heart catheterization in the department of internal medicine of the university hospital Giessen and Marburg GmbH (Medical Clinic and Out-patient Department II).

We wanted to investigate the acute effects of BAY 63-2521 on precapillary pulmonary hypertension.

BAY 63-2521 is a direct stimulator of the soluble guanylate cyclase which is activated NO-independent, but Häm-dependent. The enzyme's activity of sGC increases independently of NO. In addition, it enhances the endogenous effect of NO to the soluble guanylate cyclase by increasing its sensitivity to low levels of NO.

We investigated 19 patients [n = 19] with pulmonary hypertension using inhaled NO and BAY 63-2521 as an oral liquid solution. The first four patients in part A of the study were given an hourly incremental dose BAY 63-2521 of 0.5 mg, 1 mg and 1 mg (0.5 mg + 1 mg + 1 mg = 2.5 mg [n = 2]) or 1 mg, 2 mg and 2 mg (1 mg + 2 mg + 2 mg = 5 mg [n = 2]). By this we could identify 2.5 mg as the dose of BAY 63-2521 with the maximal clinical effect which was well tolerated.

In part B of the study, BAY 63-2521 was applied to fifteen patients with pulmonary hypertension as a single dose of 1 mg [n = 5] or 2.5 mg [n = 10]. We compared these patients with a reference group, which received inhaled NO and the oral PDE-5 inhibitor sildenafil. As reference group patients with balanced aetiology, severity and treatment of pulmonary hypertension were chosen.

Patients with pulmonary hypertension were enrolled in the study if they had a diagnosis of pulmonary arterial hypertension (PAH), PH associated with interstitial lung disease (ILD) or distal chronic thromboembolic PH (CTEPH) corresponding to group 1, 3 and 4 of the clinical Venice-classification of pulmonary hypertension.

This study demonstrated that BAY 63-2521 induced a potent dose-dependent pulmonary and systemic vasodilation. The limited cardiac output at rest was increased or normalised as a result of reduced right ventricular afterload. The systemic vasodilation is thereby

compensated for without a significant increase of heart rate or strong reflectory sympathetic activation. BAY 63-2521 was well tolerated at doses up to 2.5 mg whereas a total dose of 5 mg caused an asymptomatic, spontaneously reversible hypotension in one patient. Therefore, a maximal dose of 2.5 mg BAY 63-2521 was chosen in part B of the study to demonstrate clinical efficacy. The 1 mg single dose BAY 63-2521 was the minimal effective dose tested.

Intrapulmonary ventilation-/perfusion matching as measured by Multiple Inert Gas Elimination Technique (MIGET). A slight increase of shunt flow and low V/Q-areas, without any deterioration in blood gases, oxygenation, gas exchange and V/Q matching was observed. In this study we detected at a dose of 2.5 mg BAY 63-2521 neither clinical relevant drug reactions nor severe adverse events.

This study demonstrated a favourable safety profile, good tolerability and haemodynamic effects of BAY 63-2521. It influenced directly the NO-independent stimulation of the soluble guanylate cyclase and consecutively the NO-sGC-cGMP pathway. Consequently, it reduced the pulmonary vascular resistance and improved cardiac output by relieving the right ventricle of patients with moderate to severe pulmonary hypertension.

In conclusion, BAY 63-2521 may be regarded as a new therapeutic option and offers great therapeutic potential as a treatment for pulmonary vascular disease.

11. Diskussion

Pulmonale Hypertonie ist eine schwere Erkrankung mit unterschiedlicher Ätiologie und hoher Chronifizierungstendenz, die durch chronische Hypoxie zum Anstieg von pulmonalen Gefäßwiderständen und Druckverhältnissen im Niederdrucksystem des kleinen Kreislaufes führt. Durch Lungengerüstumbau und Remodeling in den Pulmonalarterien bei Hypoxie bedingter pulmonalen Vasokonstriktion per Euler-Liljestrand-Mechanismus entsteht eine fixierte pulmonale Hypertonie, die schließlich zu einer Rechtsherzinsuffizienz und einem cor pulmonale führen kann [40, 78]. Nach Humbert [57] beträgt die Überlebensrate bei pulmonaler Hypertonie 68-77 %, 40-56 % und nur 22-38 % nach 1, 3 und 5 Jahren. Um die Prognose zu verbessern, wird nachhaltig an neuen medikamentösen Therapieoptionen geforscht. Die bisher zugelassenen Therapien sind überwiegend für PAH-Patienten der NYHA-Klasse III und IV untersucht und in Europa oder USA zugelassen worden. Dazu zählen die Monotherapie mit Kalziumantagonisten und Monotherapien oder Kombinationstherapien mit Prostazyklin und seinen Derivaten, Phosphodiesterase -5-Inhibitoren und Endothelinrezeptorantagonisten.

Kalziumantagonisten werden nur bei einer geringen Anzahl von Patienten mit PAH als Dauermedikation eingesetzt, da diese im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen bei inhalativer NO-Testung einen akuten positiven Vasoreagibilitätstest aufweisen müssen. Nach ESC-Definition muss zur Indikationsstellung einer Therapie mit Kalziumantagonisten der mittlere pulmonalarterielle Druck um ≥ 10 mmHg abfallen und unter der Grenze von ≤ 40 mmHg liegen bei konstant bleibendem oder ansteigendem Herzzeitvolumen [35]. Unter regelmäßigen Rechtsherzkatheteruntersuchungen, invasiven und nicht-invasiven Verlaufskontrollen sollte der positive pulmonal vasodilatative Effekt durch Kalziumantagonisten kontrolliert werden. Unter der Therapie mit Kalziumantagonisten kann es nämlich neben dem Auftreten von peripheren Ödemen und systemischer Hypotension als Medikamentennebenwirkung bei Langzeiteinnahme auch zu einer unzureichenden Reduktion des pulmonalarteriellen Drucks und zu einer unselektiven intrapulmonalen Vasodilatation kommen. Diese kann zu einer erheblichen Verschlechterung des Ventilations-/Perfusions-(V/Q)-Verhältnisses und somit des Gasaustausches und der Oxygenierung führen [35, 40]. Bei negativer akuter Vasoreagibilität ist die Therapie mit Kalziumantagonisten als relative Kontraindikation anzusehen. Eine Hemmung des Kalziumeinstroms über eine präferentielle

Dilatation der systemischen Widerstandsgefäße und negative Inotropie führt zu arterieller Hypotension und Schockzuständen.

Zur medikamentösen Therapie mit Prostazyklin und seiner Derivate zählen intravenöses Prostazyklin (Epoprostenol), Treprostinil, Beraprost und Iloprost.

Prostazyklin stellt einen potenten endogenen Vasodilatator dar, der von Gefäßendothelzellen gebildet wird. Über Aktivierung der Adenylatzyklase führt Prostazyklin zum intrazellulären cAMP-Anstieg. Dadurch wird die Relaxation glatter Muskelzellen gefördert, die Thrombozytenaggregation, Zellmigration und Proliferation gehemmt.

Intravenöses Prostazyklin kann nachgewiesen die körperliche Leistungsfähigkeit, die Hämodynamik mit Reduktion des PVR und die Überlebensrate bei PAH verbessern.

Neben pulmonal vasodilatativer Wirkung bei systemischer Applikation sind dosislimitierend die mögliche systemische, nicht selektive Vasodilatation und das Nebenwirkungsprofil.

Bei COPD assoziierter PH kann sich unter i.v. Epoprostenol der Gasaustausch verschlechtern [40]. Bei ILD assoziierter PH kann eine Verschlechterung der arteriellen Oxygenierung und des Gasaustauschs und eine Ventilations-/Perfusions-Fehlverteilung auftreten. Nachteilig ist die intravenöse Applikation von Prostazyklin.

Da für intravenöses Prostazyklin (Epoprostenol) eine kurze Halbwertszeit von 3-5 min gilt, muss es über einen zentralen Venenkatheter oder eine Infusionspumpe kontinuierlich appliziert werden. Dadurch besteht immer die Gefahr einer Katheterdislokation oder Pumpenfehlfunktion. Außerdem kann es zu lokalen Infektionen bis zur Sepsis und thrombotischen Komplikationen bei zentralvenösem Zugang kommen [57]. Bei unzureichend behandelter pulmonaler Hypertonie durch z.B. akute Unterbrechung der medikamentösen Applikationszufuhr kann sich eine tödlich verlaufende Rebound-PH entwickeln. Weitere Nebenwirkungen sind u.a. Kopfschmerzen, Flush, Rückenschmerzen, Beinschmerzen und abdominelle Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen, Aszites und Diarrhoe. Des Weiteren ist intravenöses Prostazyklin nur als basische Lösung hinreichend stabil. Ein weiterer Nachteil ist, dass es sehr teuer und nur in bestimmten europäischen Zentren für iPAH NYHA Klasse III und IV zugelassen ist. In Kanada und Amerika steht es für iPAH und PAH Patienten mit Mischkollagenosen zur Verfügung.

Eine Alternative zu intravenösem Epoprostenol stellt Treprostinil, ein trizyklisches Benziden-Analogon von Epoprostenol, dar. Dieses kann über subkutane Infusionspumpen oder kleinere subkutane Katheter verabreicht werden und ist in der Regel gut verträglich. Einschränkungen bestehen jedoch dahingehend, dass subkutan Treprostinil nur in USA, Kanada und

Australien für PAH NYHA Klasse II-IV und in Frankreich für iPAH NYHA-Klasse III offiziell erhältlich ist. Bei subkutaner Applikation kann es außerdem zu lokalen Nebenwirkungen kommen. Vorteil ist sicherlich die längere Halbwertszeit von 3-4 h. Die intravenöse Treprostinilgabe ist nur in Amerika, Kanada und Israel für PAH zugänglich oder im Rahmen von klinischen Studien. Als inhalative Applikationsform weist Treprostinil als Mono- oder Kombinationstherapie mit Bosentan, Sildenafil oder inhalativem Iloprost klinische Erfolge mit selektiver pulmonaler Vasodilatation auf. Leider ist inhalatives Treprostinil nur im Rahmen von klinischen Studien zulässig und verwendbar.

Beraprost zählt auch zu den Prostazyklin-Analoga. Nach oraler Einnahme verfügt es über eine HWZ von 35-40 min, die systemischen Nebenwirkungen sind mit denen von intravenösem Prostazyklin zu vergleichen. Zulassung besteht nur für iPAH NYHA II-III in Korea und Japan. Studien zeigen, dass die hämodynamischen Parameter bei Langzeiteinnahme nach 9 Monaten sich nicht verbesserten. Nach 12 Monaten läßt sich kein Unterschied zwischen Beraprost und Placebo erkennen [40, 78].

Eine weitere Medikamentengruppe in der Therapie von pulmonaler Hypertonie stellen die Endothelinrezeptorantagonisten dar. Bosentan blockiert als unselektiver Endothelin A- und B-Rezeptorinhibitor potent sowohl die Vasokonstriktion und Proliferation glatter Muskelzellen in Pulmonalarterien über den Endothelinrezeptor A-Rezeptorantagonismus als auch die NO- und Prostazyklinproduktion durch Endothelzellen über Endothelinrezeptor B-Rezeptorblockade [57]. Zulassung besteht für PAH NYHA III in Europa und NYHA III und NYHA IV in den USA.

Als Nebenwirkung weist Bosentan hauptsächlich Lebertoxizität (ca. 10 % der Fälle in den ersten fünf Behandlungsjahren) durch reversible Hemmung der Gallensalz-Transportpumpe auf, wodurch das Präparat bei 3-5 % der Patienten abgesetzt werden muß [78].

Daher sollte Bosentan bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B und C) nicht verordnet werden. Es kann aber auch Infertilität und Hodenatrophie (bei Tieren beobachtet) und bei Schwangerschaft teratogenes Potenzial auftreten.

Als selektive Endothelinrezeptor A-Inhibitoren wurden im Jahr 2006 Sitaxsentan in Europa und im Jahr 2007 Ambrisentan mit gleichwertiger klinischer Effizienz in Amerika zugelassen. Ambrisentan scheint geringer lebertoxisch zu sein, wobei bei Sitaxsentan womöglich eine

etwas stärkere Hepatotoxizität mit Transaminaseerhöhung und Hepatitis über Cytochrom P450-Inhibition auffällig zu sein scheint [35].

Alle drei Endothelinantagonisten können wie BAY 63-2521 oral als Tablette appliziert werden. BAY 63-2521 weist jedoch während unserer Studie im Vergleich zu Endothelinantagonisten bei laborchemischen Untersuchungen keine Lebertoxizität auf, die Transaminasen waren nicht erhöht. Klinisch chemische und hämatologische Laborparameter waren in unserer Studie nicht signifikant verändert. Zum gleichen Ergebnis über BAY 63-2521 kam man an zuvor durchgeführten experimentellen Studienansätzen, präklinischen Studien und einer Phase I-Studie an gesunden freiwilligen männlichen Studienteilnehmern. Eine Ausnahme könnte nur in einem Fall bestehen, da bei einem Patienten unter der Phase I-Studie die Glutamatdehydrogenase leicht erhöht war. Jedoch war dieser Patient zuvor mit Endothelinantagonisten medikamentös behandelt worden und ein Anstieg der Leberwerte war in der Vorgeschichte bekannt.

Als weiterer wichtiger medikamentöser Ansatzpunkt in der Therapie von pulmonaler Hypertonie ist die NO-sGC-cGMP Signalkaskade in den letzten Jahren geworden. NO führt zu einem cGMP-Anstieg in glatten Muskelzellen der Pulmonalgefäße über Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase. Obwohl endogenes oder inhalatives NO eine potente pulmonale und intrapulmonale Vasodilatation bewirken kann, hält dieser drucksenkende Effekt durch die extrem kurze Halbwertszeit von NO nur sehr kurz an. Nach Inhalationsende wird inhalatives NO sofort durch Oxidation zu Nitrat oder Nitrit abgebaut. Es verfügt zudem über eine hohe Bindungsaffinität zu Hämoglobin. Somit kann NO therapeutisch nicht als Langzeittherapie eingesetzt werden und weist keinen Langzeitbenefit auf. Eine kontinuierliche Therapie mit NO würde neben den technischen Problemen bei Applikation des flüchtigen Gases auch das Auftreten einer Rebound-PH bei plötzlichem Abbruch oder Diskontinuität der Therapie begünstigen [5].

Seinen festen Stellenwert und hohen prädiktiven Wert hat es dennoch bei akuten Vasoreagibilitätstestungen im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen, um bei positiver Reduktion des PVR und mPAPs nach Leitlinien die Indikation zur medikamentösen Therapie mit Kalziumantagonisten zu stellen [35, 57].

Als bekannte Alternative der letzten Jahre, in die NO-sGc-cGMP Signaltransduktion zusätzlich therapeutisch effektiv bei pulmonaler Hypertonie einzugreifen, ist die

Phosphodiesterase (PDE)-5 Inhibition zu erwähnen. Über Hemmung der PDE-5 wird der Abbau von cGMP zu GMP vermindert.

Die medikamentöse Einnahme des PDE-5 Inhibitors Sildenafil hemmt die Umwandlung des second messengers cGMP zu GMP mit guten pathophysiologischen und positiven hämodynamischen Effekten als therapeutische Akutreaktion wie auch als Langzeiteffekt [34]. Die hämodynamische Wirkung von Sildenafil ist jedoch von einer funktionierenden NO-sGC-cGMP Signalkaskade abhängig und könnte somit durch niedrige NO-Werte begrenzt werden. Zugelassen ist Sildenafil für PAH NYHA Klasse III in Europa und NYHA II-IV in Amerika. Unter Sildenafiltherapie kann es jedoch bei einigen Patienten zu unangenehmen Nebenwirkungen wie Farbsehstörungen, Kopfschmerzen, Flush, Hypotension und Nasenschleimhautschwellung und Diarrhoe kommen, die die Therapie limitieren.

Gegenstand neuer Forschung in der pulmonalen Hypertonie ist aktuell die Beeinflussung des NO-sGC-cGMP Signalweges auf der Ebene der löslichen Guanylatzyklase, wobei die Medizinische Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH im Rahmen der Entwicklung von neuen Therapiekonzepten bei pulmonaler Hypertonie eng mit Bayer HealthCare AG (Wuppertal/Deutschland) zusammengearbeitet hat. Ziel der neuen Studie war, die medikamentöse Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase durch den sGC Stimulator BAY 63-2521 zur Behandlung von pulmonalen Gefäßerkrankungen zu untersuchen.

In einer nicht-randomisierten, nicht verblindeten, Dosis-eskalierenden, klinischen Phase II-Studie wurde BAY 63-2521 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer pulmonaler Hypertonie im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen eingesetzt. Als Einschlusskriterium musste einer der folgenden Formen der PH vorliegen, welche nach der klinischen Klassifikation pulmonaler Hypertension, Venedig 2003, der Krankheitsgruppe 1, 3 und 4 zugeordnet werden konnten: pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), chronisch thromboembolische PH (CTEPH) oder PH aufgrund von interstitieller Lungenerkrankung (ILD).

Sicherheitsprofil, Tolerabilität und Effizienz der Studienmedikation sollten evaluiert werden.

In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass BAY 63-2521 die lösliche Guanylatzyklase direkt stimuliert. Es handelt sich dabei um einen NO-unabhängigen Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, wodurch es zum intrazellulären Anstieg von cGMP

über den NO-sGC-cGMP Signalweg in glatten Muskelzellen von Pulmonalgefäßen kommt. cGMP führt zu antiproliferativen, anti-inflammatorischen und anti-aggregatorischen pathophysiologischen Effekten mit Hemmung von Remodeling und Rechtsherzhypertrophie [10, 29, 71].

BAY 63-2521 benötigt NO zur Enzymaktivierung der sGC nicht, kann aber die vasodilatative Wirkung von NO in den Pulmonalarterien synergistisch verstärken, indem es die Enzymsensitivität der sGC bei niedrigem NO-Level steigert.

Dies scheint ein therapeutischer Vorteil bei PH-Patienten mit NO-Ansprache zu sein, da endogenes NO oder inhalatives NO als potenter pulmonaler und intrapulmonaler selektiver Vasodilatator wirkt. NO und BAY 63-2521 wirken somit synergistisch auf die Aktivierung der sGC.

NO dient -als Endothelium derived factor- als ein zentraler Stimulator der löslichen Guanylatzyklase mit folgendem Anstieg der cGMP-Bildung in glatten Muskelzellen über die NO-sGC-cGMP Signalkaskade. Ein erhöhter cGMP-Gehalt führt schließlich zur pulmonalen Vasodilatation durch Relaxierung von glatten Muskelzellen in Pulmonalgefäßen, so dass der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) und der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP), ohne systemische Wirkungen auf die Hämodynamik, reduziert wird.

Gemäß Studienprotokoll führten wir zunächst nach zwei Base Messungen eine NO-Inhalation für max. 10 min (10-20 ppm) durch. Nach der dritten Basemessung und Rückgang der hämodynamischen Parameter auf die Baseline-Werte erfolgte die Applikation von BAY 63-2521.

In Studienphase A erhielten 4 Patienten eine stündlich ansteigende Dosis von BAY 63-2521. Zwei Patienten wurden 0,5 mg + 1 mg + 1 mg BAY 63-2521 als kumulative Dosis von 2,5 mg appliziert. Die anderen zwei PH-Patienten bekamen 1 mg + 2 mg + 2 mg (kumulativ 5 mg) BAY 63-2521.

Die Dosissteigerung wurde limitiert, wenn der mittlere arterielle Druck unter < 60 mmHg fiel oder die Herzfrequenz über 140 Schläge/min stieg. Ziel der Dosistitration war herauszufinden, welche Dosierung von BAY 63-2521 den maximalen klinischen Effekt aufweist, ohne an Tolerabilität und Sicherheit zu verlieren oder zu Nebenwirkungen führt.

Bei den Ergebnissen der Varianzanalyse von Studienphase A deutete sich an, daß der prozentuale Anteil des Herzzeitvolumens, des Herzindex und der Herzfrequenz nach der zweiten und dritten BAY 63-2521 Applikation im Vergleich zu Base 3 bei den Patienten

in der Dosisgruppe 1-2-2 mg BAY 63-2521 größer ist als in der Dosisgruppe 0,5-1-1 mg. Außerdem fiel auf, daß die Veränderung des systemischen Gefäßwiderstands nach der dritten BAY 63-2521 Applikation signifikant von der Dosis abhängig ist.

Bei der statistischen Auswertung muss man sicherlich die niedrige Fallzahl in der Studienphase A berücksichtigen. Je geringer die Fallzahl ist, desto schwieriger ist es, signifikante Veränderungen der hämodynamischen Parameter belegen zu können.

Inhalatives NO führte in Studienphase A zu keiner statistisch signifikanten Veränderung der Hämodynamik.

Auch in Studienphase B [n=15] erfolgte vor Gabe einer oralen Einmaldosierung von BAY 63-2521 (1 mg [n=5] und 2,5 mg [n=10]) die NO-Inhalation.

Es konnte gezeigt werden, dass durch NO-Inhalation die hämodynamischen Parameter mPAP, SBP, PVR und SVR nur geringfügig, aber nicht signifikant reduziert wurden. Das Herzzeitvolumen und die Herzfrequenz veränderten sich nicht relevant.

Im Vergleich zu NO konnte unter Gabe von 1 mg und 2,5 mg BAY 63-2521 der PVR, SBP und SVR vermehrt gesenkt werden. Außerdem stieg das Herzzeitvolumen bzw. der Herzindex klinisch relevant und statistisch signifikant an (p-value zwischen 0,0151 und < 0,0001). Bei dem Patientenkollektiv mit einer Dosierung von 2,5 mg fiel der mPAP (p = 0,0341) sogar stärker ab als unter NO-Inhalation. Zugleich war ein Anstieg der Herzfrequenz unter dieser Dosierung mit 2,5 mg BAY 63-2521 zu beobachten. Die statistische Auswertung erfolgte anhand der F-Statistik.

BAY 63-2521 wirkt im hämodynamischen Vergleich zu inhalativem NO potenter und langanhaltender in der Reduktion von SVR, SAP, mPAP und PVR und im Anstieg des Herzzeitvolumens. Die pulmonale Vasodilatation und der Anstieg des Herzzeitvolumens sind somit stärker ausgeprägt als bei inhalativem NO. Somit werden alle hämodynamischen Parameter durch eine Einmaldosierung 1 mg und 2,5 mg BAY 63-2521 beeinflusst, und zwar stärker und potenter als es inhalatives Stickstoffmonoxid vermag.

Obwohl BAY 63-2521 systemisch vasodilatativ durch Reduktion von SVR und mSAP wirkt, lag bei unseren Untersuchungen der mittlere systolische Blutdruck in der Regel überwiegend

über > 110 mmHg. Es trat keine signifikante Reflextachykardie oder sympathomimetische Aktivierung auf.

Ein weiteres Defizit der NO-Inhalation ist, daß nur ein geringes Patientenkollektiv bei den Rechtsherzkatheteruntersuchungen überhaupt auf inhalatives NO hämodynamisch positiv reagiert.

In der Vergleichsgruppe konnte sogar u.a. eine statistisch signifikante Reduktion von PVR und mPAP durch inhalatives NO aufgezeigt werden.

Bei NO-Response hält die pulmonale Vasodilatation -wie oben schon beschrieben- aufgrund der kurzen Halbwertszeit von NO aber nur sehr kurz an. Inhalatives NO kann daher nicht als Langzeittherapie eingesetzt werden. Bei kontinuierlicher Applikation würde die Gefahr einer Rebound-PH bei plötzlichem Abbruch oder Diskontinuität der Therapie bestehen.

Im Vergleich zu inhalativem NO ist die Applikationsform von BAY 63-2521 ein großer Vorteil.

BAY 63-2521 wurde in unserer Studie als Trinklösung appliziert. Es ist jedoch auch als Tabletten in unterschiedlicher Konzentration erhältlich. BAY 63-2521 ist somit einfach in der oralen Einnahme zu handhaben im Gegensatz zu intravenösen Prostazyklin oder Treprostinil. Eine Inhalationstherapie wie zum Beispiel bei inhalativem Iloprost entfällt somit.

Von Seiten des Nebenwirkungsprofils und Tolerabilität von BAY 63-2521 in der zuvor durchgeführten Phase I-Studie mit gesunden männlichen Probanden war BAY 63-2521 bis zu einer oralen Dosierung von 5 mg exzellent verträglich und tolerabel. Es weist zudem keine Toxizität auf.

In unseren Studienreihen war sowohl die Nebenwirkungsrate als auch das Eintreten unerwarteter Ereignisse bei den PH-Patienten, die die Dosistitration oder die Einmaldosierung BAY 63-2521 erhalten hatten, gering ausgeprägt oder nicht vorhanden.

4 von 19 Patienten klagten über leichte bis mäßige Nebenwirkungen, die alle bis zum Testungsende vollständig reversibel waren. Als möglicherweise Medikamenten-relevante Nebenwirkungen wären Flush, Schwindel mit leichten Kopfschmerzen und verlegte Nasenatmung aufgrund einer systemischen Vasodilatation zu nennen. Nicht relevant waren Miktionsstörungen mit Harnverhalt und Husten. Es kam zu keinen ernsten Zwischenfällen, Komplikationen oder Todesfällen unter Durchführung der Studie mit BAY 63-2521.

Bei Applikation einer kumulativen Dosis von 5 mg in stündlich ansteigender Dosistitration von 1 + 2 + 2 mg BAY 63-2521 an zwei Patienten [n=2] in der Studienphase A trat einmalig eine asymptomatische Hypotension auf, die spontan reversibel war und ohne sympathomimetische Reaktion oder Reflextachykardie verlief. Daher entschieden wir uns, die maximale Dosis der Studienmedikation als orale Einmaldosierung auf 2,5 mg [n=10] in der Studienphase B zu begrenzen. Als minimale Konzentration, bei der BAY 63-2521 noch klinisch und hämodynamisch effizient wirksam ist, wurde eine Einmaldosierung von 1 mg BAY 63-2521 [n=5] festgelegt.

Am Wirkungsprofil erkennt man, dass BAY 63-2521 kein selektiver pulmonaler Vasodilatator ist, sondern zusätzlich systemisch vasodilatativ durch Reduktion von SVR und mSAP wirkt. Dies könnte man zunächst negativ für BAY 63-2521 bewerten, wenn bei PAH-Studien die pulmonale Selektivität nicht die oberste Priorität bei der Beurteilung der Effizienz eines neuen Medikamentes hätte.

Die zusätzliche systemische hämodynamische Wirkung von BAY 63-2521 sollte als Vorteil für die medikamentöse Therapie von systemischen Gefäßerkrankungen und Linksherzassoziierter pulmonaler Hypertonie durch linksatriale und linksventrikuläre Herzerkrankung, wie z.B. die diastolische Linksherzdysfunktion und linksseitige Klappenerkrankungen angesehen werden. Obwohl BAY 63-2521 durch Reduktion des SBP, mSAP und SVR systemisch vasodilatativ wirkt, führt dies zu keinen relevanten Nebenwirkungen und zu keiner reflektorischen sympathomimetischen Reaktion.

Da BAY 63-2521 fähig ist, den systemischen Gefäßwiderstand und somit den diastolischen Druck in der Aorta zu senken, kann die Herzkammerentleerung in der Austreibungsphase verbessert werden und eine Nachlastsenkung folgen. Dies würde eine Verbesserung der systolischen und diastolischen Linksherzdysfunktion und Herzinsuffizienz bedeuten können. Außerdem sinken der Pulmonalvenendruck, der Pulmonalkapillardruck und der transpulmonale Druckgradient zwischen Pulmonalarterie und Pulmonalvenen, wodurch vaskuläre Umbauprozesse gemindert werden. BAY 63-2521 führt zusätzlich zu einem kompensatorischen Herzzeitvolumenanstieg ohne Sympathikusaktivierung. Die hämodynamisch systemische Wirkung könnte zudem durch individuelle Dosistitrierung von BAY 63-2521 für jeden Patienten je nach gewünschtem hämodynamischen Effekt und Grunderkrankung bei pulmonaler Hypertonie angepasst und dosiert werden.

Eine Therapie mit selektiven pulmonalen Vasodilatoren wie NO-freisetzenden Medikamenten oder inhalativen Prostanoiden würde bei Linksherzassoziierter PH zum Anstieg des pulmonalen Kapillardruck führen und somit durch Erhöhung der Vorlast die Gefahr eines Lungenödems drohen. Daher ist es nur von Vorteil, dass BAY 63-2521 neben seiner pulmonal vasodilatativen Wirkung mit Reduktion von PVR und mPAP auch systemisch drucksenkend und widerstandssenkend durch Reduktion von SVR und mSAP wirkt.

Trotz signifikanter pulmonaler Vasodilatation konnte in den MIGET-Untersuchungen gezeigt werden, dass unter BAY 63-2521 das normale Ventilations-/Perfusions-Verhältnis zwischen 0,1 und 10 % überwiegt. Es trat keine Verschlechterung des Gasaustausches, keine Oxygenierungsstörung oder Totraumventilation sowie V/Q-Fehlverteilung auf.

Als Zukunftschance könnte die hämodynamische Wirkung von BAY 63-2521 als Kombinationstherapie mit inhalativem Iloprost und oralem Sildenafil ergänzt werden. Beide letztgenannten Medikamente stellen eine heute etablierte, anerkannte und in der Regel gut verträgliche Therapieoption bei pulmonaler Hypertonie dar.

Inhalatives Iloprost zählt zu den Prostazyklinderivaten. Es ist bei PAH NYHA III-IV in den USA, bei iPAH NYHA III in Europa und für PAH und inoperable CTEPH NYHA III und IV in Australien und Neuseeland zugelassen. Es fördert die Aktivierung der Adenylatzyklase mit vermehrter Produktion von cAMP in den glatten Muskelzellen der Pulmonalgefäße, wodurch seine vasodilatative Wirkung entsteht.

Inhalative Iloprost ist gut verträglich und würde durch seine selektive pulmonale und intrapulmonale Vasodilatation die pulmonale Hämodynamik und Wirkung von BAY 63-2521 verstärken.

Leider muß es als Aerosol wegen seiner kurzen Halbwertszeit 6-9-mal am Tag über ein spezielles Ultraschall- oder Piezomembran-Inhalationsgerät inhaliert werden [40]. Dies bedarf einer entsprechenden Schulung und Handhabung.

Sildenafil fungiert als PDE-5 Inhibitor, d.h. durch Blockade der Phosphodiesterase-5 wird die Degradation von cGMP gehemmt und es folgt ein intrazellulärer cGMP-Anstieg. Sildenafil ist von einem intakten NO-sGC-cGMP Signalweg abhängig. Bei niedriger NO-Konzentration

würde die sGC geringer aktiviert und weniger cGMP gebildet. Somit würde die Wirkung über Hemmung der PDE-5 und verminderten cGMP-Abbau geringer ausfallen.

Zur Darstellung der hämodynamischen Wirkung des PDE-5 Inhibitors Sildenafil wurden in der Vergleichsgruppe 15 Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen mit dieser Medikation untersucht. Die hämodynamischen Effekte wurden nach oraler Einmaldosierung von Sildenafil 60 min lang mit Messungen zum Zeitpunkt 15 min, 30 min, 45 min und 60 min beobachtet. Anhand des F-Tests und einer Varianzanalyse mit Messwiederholung konnte eine signifikante Veränderung sowohl von PVR und mPAP als auch von mSAP und SVR aufgezeigt werden.

Unter Sildenafil fällt der PVR signifikant zu den Zeitpunkten 30 min, 45 min und 60 min ab. Der mPAP reduziert sich nur 30 min nach Sildenafilaufnahme signifikant.

Die Reduktion von SVR ist statistisch signifikant zu allen Zeitpunkten, außer nach 60 min.

mSAP fällt statistisch signifikant zu den Zeitpunkten 30 min und 45 min ab.

Eine relevante medikamentöse Wirkung tritt nach 30-45 min ein.

Im Gegensatz zu Sildenafil greift BAY 63-3521 über einen anderen molekularen Wirkungsmechanismus in die NO-sGC-cGMP Signaltransduktion ein, indem es über direkte Stimulierung der Enzymaktivität der löslichen Guanylatzyklase die cGMP-Synthese fördert. Somit beeinflusst Sildenafil eine andere Komponente des NO-sGC-cGMP Signalweges, aber beide Substanzen führen über den cGMP-Anstieg in den Pulmonalgefäßen zu einer pulmonalen Vasodilatation. Im Unterschied zu Sildenafil wirkt BAY 63-2521 NO-unabhängig, ist also zur Stimulierung der sGC nicht auf NO angewiesen, kann aber die Enzymempfindlichkeit bei niedrigem zellulären NO-Gehalt erhöhen.

Somit scheint BAY 63-2521 eine Alternative zu Sildenafil zu sein, auf der einen Seite als eigenständiger pulmonaler Vasodilatator über cGMP-Anstieg und auf der anderen Seite als alternative Therapieoption bei PH-Patienten, die nicht oder unzureichend auf Sildenafil pulmonal vasodilatativ ansprechen. BAY 63-2521 könnte auch als ergänzende Medikation zu Sildenafil eingesetzt werden, da Sildenafil zusätzlich intrapulmonal selektiv wirkt, d.h. der Gasaustausch, arterielle Oxygenierung und Ventilation und Perfusion in den Lungenarealen würden neben der pulmonalen Vasodilatation verbessert werden [5, 41].

BAY 63-2521 verschlechtert zudem den Gasaustausch und das Ventilations-/Perfusionsverhältnis in der MIGET nicht.

BAY 63-2521 (0,5 mg oder 2,5 mg) und Sildenafil (25 mg oder 50 mg) können vorteilhaft oral in Tablettenform eingenommen werden. Beide sind in der Regel gut verträglich mit niedrigem Nebenwirkungsprofil.

Dennoch berichten einige Patienten mit Sildenafiltherapie über Nebenwirkungen wie Farbsehstörungen, Kopfschmerzen, Flush, Hypotension, Dyspepsie oder Diarrhoe, so dass eine Langzeittherapie mit Sildenafil überdacht oder die Dosis- trotz empfohlener zugelassener Dosierung von 3 x 20 mg pro Tag [78]- reduziert werden muß.

BAY 63-2521 erhöht als direkter, NO-unabhängiger sGC Stimulator die endogene cGMP-Konzentration. Über cGMP-Anstieg könnte vermehrt das vaskuläre Remodeling der Pulmonalgefäße beeinflusst werden. Es kommt nicht nur zur Vasodilatation, sondern es wird sowohl die Anti-aggregation als auch anti-remodeling Effekte wie Proliferationshemmung oder Reduktion der Rechtsherzhypertrophie begünstigt. Wie hoch die Konzentration an cGMP bzw. BAY 63-2521 sein muss, um typische vaskuläre Veränderungen bei pulmonaler Hypertonie auf histologischer und zellulärer Ebene reduzieren zu können, wird sicherlich ein Thema in Zukunft sein.

Es bedarf auf jeden Fall weiterer intensiver Forschung und klinischer Studien, um die Wirksamkeit von BAY 63-2521 auf pathophysiologischer und zellulärer Ebene zu evaluieren. Da wir eine nicht-verblindete, nicht-randomisierte klinische Phase II-Studie mit einem kleinen, heterogenen Patientenkollektiv ([n=19], w:m = 9:10) über eine relativ kurze Zeitspanne von 6 Monaten durchgeführt haben, kann eine Aussage über medikamentöse Langzeiteffekte von BAY 63-2521 momentan nicht getroffen werden.

Zusammenfassend wurden Patienten mit mittelgradiger bis schwergradiger pulmonaler Hypertonie, bei denen eine PAH, CTEPH oder PH assoziiert mit interstitieller Lungenerkrankung (Gruppe 1, 3 und 4 der klinischen Klassifikation pulmonaler Hypertension, Venedig 2003) diagnostiziert wurde, in einer nicht-randomisierten, nicht-verblindeten, Dosis-eskalierenden, klinischen Phase II-Studie untersucht. Die Vergleichsgruppe wurde mit inhalativem NO und oralem Sildenafil behandelt. Die darin eingeschlossenen Patienten sprechen möglichst in ihrer PH-Ätiologie, ihrer NYHA-Klassifikation, ihrem Alter und Geschlecht mit dem BAY 63-2521-Patientenkollektiv überein. Eine Placebogruppe existierte nicht.

Aufgrund des großen Sicherheitsprofils, guter Tolerabilität und Verträglichkeit bei geringen oder fehlenden Nebenwirkungen sowie verbesserter pulmonaler Hämodynamik verfügt BAY 63-2521 nach unseren bisherigen Daten über ein vielversprechendes Potential als neue medikamentöse Therapieoption bei pulmonaler Hypertonie anerkannt zu werden.

Insbesondere fällt BAY 63-2521 durch seine pulmonale Vasodilatation durch Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes und des mittleren pulmonalarteriellen Drucks bei gleichzeitiger Erhöhung und Normalisierung des meist in Ruhe eingeschränkten Herzzeitvolumens mit Verbesserung der Herzfunktion bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer pulmonaler Hypertonie auf. Die systemische Vasodilatation führte zu keiner Reflextachykardie oder reflektorischer Sympathikusaktivierung.

Eine Verschlechterung des Gasaustausches oder des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses konnten wir trotz gutem vasodilatativen Effekts nicht beobachten.

Somit könnte BAY 63-2521 womöglich nicht nur in der medikamentösen Behandlung von pulmonalen Gefäßerkrankungen eine Rolle spielen, sondern auch durch seine systemische vasodilatative Wirkung, ohne signifikante sympathomimetische Reaktion, über therapeutisches Potential bei kardiovaskulären Erkrankungen verfügen.

Die Zukunft wird zeigen, welche pathophysiologischen, hämodynamischen und zellulären Effekte BAY 63-2521 bei Langzeitapplikation aufweisen wird und wo sein Stellenwert im Rahmen von neuen medikamentösen Therapiestrategien -wie z.B. PDE-3 oder PDE-4-Inhibitoren, Platelet derived growth factor Rezeptorblocker, Tyrosinkinaserzeptorblocker, Vasoactive intestinal peptide oder selektiver Serotonin Reuptake-Inhibitoren- in der Behandlung von pulmonaler Hypertonie sein wird [36,49].

Aktuell finden weitere klinische Studien mit BAY 63-2521 an verschiedenen Klinikzentren statt.

Sowohl eine offene, nicht kontrollierte, multizentrische Phase II-Studie als auch randomisierte placebokontrollierte multizentrische Phase III-Studien (CHEST-1 bei CTEPH und PATENT-1 bei PAH) und offene Langzeitstudien (CHEST-2 und PATENT-2) werden durchgeführt.

Aufgrund der ersten vielversprechenden positiven Analysen und Studienergebnisse in der hämodynamischen und zellulären Wirkung, dem Sicherheitsprofil, der guten Tolerabilität und Effizienz verfügt BAY 63-2521 über ein hohes therapeutisches Potential und scheint eine neue medikamentöse Therapieoption bei pulmonaler Gefäßerkrankung zu sein.

12. Anlage

Anlage 1

Normwerte des systemischen und pulmonalen Kreislaufs [117]

<u>Parameter</u>	<u>Normwerte</u>
Mittlerer zentraler Venendruck	0-8 mmHg
Mittlerer rechtsatrialer Druck (RAP)	0-8 mmHg
Rechtsventrikulärer Druck (RVP)	
- systolisch / diastolisch	15-30/0-8 mmHg
Pulmonalarterieller Druck (PAP)	
- systolisch / diastolisch	15-30/4-12 mmHg
- Mitteldruck (mPAP)	9-16 mmHg
Mittlerer pulmonalkapillärer Verschlussdruck (Wedgedruck)	2-12 mmHg
Herzzeitvolumen (CO)	variabel
Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion	40-50 %
Systemarterieller Gefäßwiderstand (SVR)	900-1400 dyn*s*cm ⁻⁵
Pulmonalarterieller Gefäßwiderstand (PVR)	150-250 dyn*s*cm ⁻⁵
Herzindex	2,8-4,2 l/min/m ²
Herzzeitvolumen	5-6 l/min
Schlagvolumen	80 ml

Anlage 2**Häodynamische Parameter** - Berechnung aus Rechtsherzkatheteruntersuchungen

$PVR = (mPAP-PCWP)/CO*80;$	Einheit $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$
$PVRi = ((mPAP-PCWP)/CO*80)*BSA;$	Einheit $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$
$SVR = (mSAP-mRA)/CO*80;$	Einheit $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$
$SVRi = ((mSAP-mRA)/CO*80)*BSA;$	Einheit $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$
$BSA = (W[\text{kg}]*0.425)*(H[\text{cm}]*0.725)*0.007184$	Einheit m^2 (DuBois Formel)
$CI = CO / BSA$	Einheit $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$

PVR:	pulmonalarterieller Gefäßwiderstand
PVRi:	pulmonalvaskulärer Widerstandsindex
mPAP:	mittlerer pulmonalarterieller Druck
mRA:	mittlerer rechtsatrialer Druck
PCWP:	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
SVR:	systemischer Gefäßwiderstand
SVRi:	systemischer Gefäßwiderstandsindex
mSAP:	mittlerer systemisch arterieller Druck
BSA:	Körperoberfläche
W:	Körpergewicht [kg]
H:	Höhe [cm] (Körpergröße)
CI:	Herzindex
CO:	Herzzeitvolumen [L/min] (Durchschnittswert aus 3 Messungen, erhoben durch CO Thermodilutionstechnik)

Anlage 3**Blutgasanalyse** (nach Heck, Repetitorium Anästhesiologie)

<u>Blutgase</u>	<u>Normwerte</u>
PaO ₂	70-100 mmHg
PaCO ₂	36-44 mmHg
PvO ₂	35-40 mmHg
PvCO ₂	41-51 mmHg
BE	-2,5 bis +2,5 mmol/l
Standard-Bikarbonat	22-26 mmol/l
pH arteriell	7,35-7,45
SaO ₂	95-97 %
SvO ₂	55-70 %

Anlage 4**NYHA / WHO-Klassifikation des Funktionsstatus von Patienten mit PH****(nach ESC Guidelines und Deutscher Gesellschaft für Pneumologie/DGP)** [35, 78, 86]

<u>Klasse</u>	<u>Beschreibung</u>
I	Patienten mit PH ohne Einschränkungen bei körperlicher Belastung. Normale körperliche Belastung führt nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
II	Patienten mit PH mit leichter Einschränkung bei körperlicher Belastung. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Belastung führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
III	Patienten mit PH mit starker Einschränkung bei körperlicher Belastung. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale körperliche Belastung führt zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakale Schmerzen oder Schwächeanfällen.
IV	Patienten mit PH, die unfähig sind, irgendeine körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz in Ruhe. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Die Beschwerden verstärken sich bei geringster körperlicher Belastung.

13. Tabellenverzeichnis und Abbildungsverzeichnis

Übersicht 1:	Risikofaktoren für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie nach ESC Guidelines	14
Übersicht 2:	Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Venedig 2003).....	17
Tabelle 1:	Mediatoren mit Einfluss auf den Vasotonus	24
Tabelle 2:	Epidemiologische Daten der BAY 63-2521-Studienkollektive und der Vergleichsgruppe	80
Tabelle 3:	Ergebnisse der Varianzanalyse Studienphase A (erste BAY 63-2521 Applikation)	94
Tabelle 4:	Ergebnisse der Varianzanalyse Studienphase A (zweite BAY 63-2521 Applikation)	95
Tabelle 5:	Ergebnisse der Varianzanalyse Studienphase A (dritte BAY 63-2521 Applikation)	95
Tabelle 6:	Vergleich von NO-Ende mit Base 2 in Studienphase A (t-Test für abhängige Stichproben)	96
Tabelle 7:	Pharmakodynamische Parameter Baseline Studienphase B	104
Tabelle 8:	Statistische Auswertung mit Spearman Korrelation zwischen BAY 63-2521 Konzentration und hämodynamischen Parametern.....	104
Tabelle 9:	Nebenwirkungen von BAY 63-2521	107
Tabelle 10:	Vergleich inhalatives NO mit Base 2 in der Vergleichsgruppe (t-Test für abhängige Stichproben).....	117
Tabelle 11:	Wirkung von Sildenafil - Varianzanalyse mit Messwiederholung	118

Abbildung 1:	Einflussfaktoren auf das vaskuläre Remodeling bei pulmonaler Hypertonie	26
Abbildung 2:	Einfluss von NO, Prostanoiden und sGC auf die glatten Muskelzellen	31
Abbildung 3:	Effekte und Wirkung von sGC Stimulatoren (modifiziert nach Dumitrascu et al.)	34
Abbildung 4:	Die drei Signalwege: Endothelin-, Stickstoffmonoxid- und Prostazyklin- „pathway“ als Angriffspunkte aktueller medikamentöser Therapieoptionen bei pulmonaler Hypertonie (modifiziert nach Humbert, M.).....	39
Abbildung 5:	Algorithmus zur medikamentösen Therapie von pulmonaler Hypertonie (nach ESC Guidelines).....	46
Abbildung 6:	Der NO/sGC/cGMP-Signalweg als neuer Therapieansatz von BAY 63-2521 in der medikamentösen Therapie der pulmonalen Hypertonie (modifiziert nach Ghofrani, A.)	50
Abbildung 7:	Strukturformel von BAY 63-2521	51
Abbildung 8:	Zeitlicher Ablauf der pharmakologischen Testung mit BAY 63-2521 für die Dosisfindung in einer ansteigenden Dosierung von 0,5 mg - 1 mg - 1 mg und 1 mg - 2 mg - 2 mg (Studienphase A).....	69
Abbildung 9:	Zeitlicher Ablauf der pharmakologischen Testung mit BAY 63-2521 mit einer oralen Einzeldosierung von 1 mg und 2,5 mg (Studienphase B) .	70
Abbildung 10:	Zeitlicher Ablauf über die pharmakologische Testung unter NO-Inhalation und Applikation von BAY 63-2521	71
Abbildung 11:	Vergleichsgruppe mit pharmakologischer Rechtsherzkatheteruntersuchung unter NO-Inhalation und oraler Einmaldosierung von Sildenafil (PDE-5 Inhibitor)	75
Abbildung 12:	Hämodynamische Wirkung von BAY 63-2521 in einer oralen Dosierung von 0,5 mg - 1 mg - 1 mg (Studienphase A).....	89
Abbildung 13:	Hämodynamische Wirkung von BAY 63-2521 in einer oralen Dosierung von 1 mg - 2 mg - 2 mg (Studienphase A).....	93
Abbildung 14:	Hämodynamische Wirkung von BAY 63-2521 in einer oralen Einmaldosierung von 2,5 mg (Studienphase B)	99
Abbildung 15:	Hämodynamische Wirkung von BAY 63-2521 in einer oralen Einmaldosierung von 1 mg (Studienphase B)	102

Abbildung 16:	Veränderungen der hämodynamischen Parameter der Studienphase B (F-Statistik) (nach Grimminger et al.)	105
Abbildung 17:	MIGET: Auswertung der Perfusions- und Ventilationsverhältnisse nach Applikation von 0,5 mg - 1 mg - 1 mg und 1 mg - 2 mg - 2 mg BAY 63-2521 (Studienphase A)	112
Abbildung 18:	MIGET: Auswertung der Perfusions- und Ventilationsverhältnisse nach Applikation von 1 mg und 2,5 mg BAY 63-2521 (Studienphase B)	113
Abbildung 19:	Hämodynamische Wirkung von inhalativem NO und oralem Sildenafil in der Vergleichsgruppe	116

14. Wissenschaftliche Literatur

Wissenschaftliche Literatur von Bayer HealthCare AG

- Clinical study protocol
- Sample Handling Sheet
- Investigator's Brochure

Clinical Pharmacology, Bayer HealthCare AG, Pharma Research Centre, 42096 Wuppertal, Germany

Global Biostatistics, Bayer HealthCare AG, Pharma Research Centre, 42096 Wuppertal, Germany

Department of Internal Medicine, University Hospital Giessen und Marburg, Giessen, Germany

Paperveröffentlichung

Grimminger, F., Weimann, G., Frey, R., Voswinckel, R., Thamm, M., Bölkow, D., Weissmann, N., Mück, W., Unger, S., Wensing, G., Schermuly, R.T. and Ghofrani, H.A., *First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension.*
Eur Respir J, 2009. **33**(4): p. 785-792.

Auswertungen und Anteile der Ergebnisse der Dissertation wurden bereits veröffentlicht, weitere sind in Vorbereitung.

15. Literaturverzeichnis

1. Alderton, W.K., Cooper, C.E. and Knowles, R.G., *Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition*. Biochem J, 2001. **357**(Pt 3): p. 593-615.
2. Aldred, M.A., Vijayakrishnan, J., James, V., Soubrier, F., Gomez-Sanchez, M.A., Martensson, G., Galie, N., Manes, A., Corris, P., Simonneau, G., Humbert, M., Morrell, N.W. and Trembath, R.C., *BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Hum Mutat, 2006. **27**(2): p. 212-213.
3. Archer, S.L. and Michelakis, E.D., *An evidence-based approach to the management of pulmonary arterial hypertension*. Curr Opin Cardiol, 2006. **21**(4): p. 385-392.
4. Atkinson, C., Stewart, S., Imamura, T., Trembath, R.C. and Morrell, N.W., *Immunolocalisation of BMPR-II and TGF- α type I and II receptors in primary plexogenic pulmonary hypertension*. J Heart Lung Transplant, 2001. **20**(2): p. 149.
5. Atz, A.M., Adatia, I. and Wessel, D.L., *Rebound pulmonary hypertension after inhalation of nitric oxide*. Ann Thorac Surg, 1996. **62**(6): p. 1759-1764.
6. Bailey, C.L., Channick, R.N. and Rubin, L.J., *A new era in the treatment of primary pulmonary hypertension*. Heart, 2001. **85**(3): p. 251-252.
7. Barst, R.J., Galie, N., Naeije, R., Simonneau, G., Jeffs, R., Arneson, C. and Rubin, L.J., *Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil*. Eur Respir J, 2006. **28**(6): p. 1195-1203.
8. Barst, R.J., McGoon, M., McLaughlin, V., Tapson, V., Rich, S., Rubin, L., Wasserman, K., Oudiz, R., Shapiro, S., Robbins, I.M., Channick, R., Badesch, D., Rayburn, B.K., Flinchbaugh, R., Sigman, J., Arneson, C. and Jeffs, R., *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(12): p. 2119-2125.
9. Barst, R.J., McGoon, M., Torbicki, A., Sitbon, O., Krowka, M.J., Olschewski, H. and Gaine, S., *Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 40S-47S.
10. Belik, J., Hehne, N., Pan, J. and Behrends, S., *Soluble guanylate cyclase-dependent relaxation is reduced in the adult rat bronchial smooth muscle*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007. **292**(3): p. L699-L703.
11. Beuckelmann, D.J., *Pulmonary hypertension*. Internist (Berl), 1997. **38**(10): p. 1020-1033.

12. Bristow, M.R., Zisman, L.S., Lowes, B.D., Abraham, W.T., Badesch, D.B., Groves, B.M., Voelkel, N.F., Lynch, D.M. and Quaife, R.A., *The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension*. Chest, 1998. **114**(1 Suppl): p. 101S-106S.
13. Browner, N.C., Sellak, H. and Lincoln, T.M., *Downregulation of cGMP-dependent protein kinase expression by inflammatory cytokines in vascular smooth muscle cells*. Am J Physiol Cell Physiol, 2004. **287**(1): p. C88-C96.
14. Budhiraja, R., Tuder, R.M. and Hassoun, P.M., *Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension*. Circulation, 2004. **109**(2): p. 159-165.
15. Cary, S.P., Winger, J.A. and Marletta, M.A., *Tonic and acute nitric oxide signaling through soluble guanylate cyclase is mediated by nonheme nitric oxide, ATP, and GTP*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(37): p. 13064-13069.
16. Channick, R.N., Olschewski, H., Seeger, W., Staub, T., Voswinckel, R. and Rubin, L.J., *Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(7): p. 1433-1437.
17. Channick, R.N., Simonneau, G., Sitbon, O., Robbins, I.M., Frost, A., Tapson, V.F., Badesch, D.B., Roux, S., Rainisio, M., Bodin, F. and Rubin, L.J., *Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study*. Lancet, 2001. **358**(9288): p. 1119-1123.
18. Clapp, L.H., Finney, P., Turcato, S., Tran, S., Rubin, L.J. and Tinker, A., *Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002. **26**(2): p. 194-201.
19. Cogolludo, A., Moreno, L. and Villamor, E., *Mechanisms controlling vascular tone in pulmonary arterial hypertension: implications for vasodilator therapy*. Pharmacology, 2007. **79**(2): p. 65-75.
20. Cohen, A.H., Hanson, K., Morris, K., Fouty, B., McMurty, I.F., Clarke, W. and Rodman, D.M., *Inhibition of cyclic 3'-5'-guanosine monophosphate-specific phosphodiesterase selectively vasodilates the pulmonary circulation in chronically hypoxic rats*. J Clin Invest, 1996. **97**(1): p. 172-179.
21. Corbin, J.D., Beasley, A., Blount, M.A. and Francis, S.H., *High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors*. Biochem Biophys Res Commun, 2005. **334**(3): p. 930-938.
22. Corbin, J.D. and Francis, S.H., *Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil*. J Biol Chem, 1999. **274**(20): p. 13729-13732.

-
23. D'Alonzo, G.E., Barst, R.J., Ayres, S.M., Bergofsky, E.H., Brundage, B.H., Detre, K.M., Fishman, A.P., Goldring, R.M., Groves, B.M., Kernis, J.T. and et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*. Ann Intern Med, 1991. **115**(5): p. 343-349.
 24. Dal Secco, D., Moreira, A.P., Freitas, A., Silva, J.S., Rossi, M.A., Ferreira, S.H. and Cunha, F.Q., *Nitric oxide inhibits neutrophil migration by a mechanism dependent on ICAM-1: role of soluble guanylate cyclase*. Nitric Oxide, 2006. **15**(1): p. 77-86.
 25. Dandel, M., Lehmkühl, H.B. and Hetzer, R., *Advances in the medical treatment of pulmonary hypertension*. Kidney Blood Press Res, 2005. **28**(5-6): p. 311-324.
 26. Davie, N., Haleen, S.J., Upton, P.D., Polak, J.M., Yacoub, M.H., Morrell, N.W. and Wharton, J., *ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(3): p. 398-405.
 27. Denninger, J.W. and Marletta, M.A., *Guanylate cyclase and the .NO/cGMP signaling pathway*. Biochim Biophys Acta, 1999. **1411**(2-3): p. 334-350.
 28. Deruelle, P., Grover, T.R. and Abman, S.H., *Pulmonary vascular effects of nitric oxide-cGMP augmentation in a model of chronic pulmonary hypertension in fetal and neonatal sheep*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005. **289**(5): p. L798-L806.
 29. Dumitrascu, R., Weissmann, N., Ghofrani, H.A., Dony, E., Beuerlein, K., Schmidt, H., Stasch, J.P., Gnoth, M.J., Seeger, W., Grimminger, F. and Schermuly, R.T., *Activation of soluble guanylate cyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling*. Circulation, 2006. **113**(2): p. 286-295.
 30. Eickelberg, O. and Seeger, W., *Pulmonary hypertension: pathophysiology, genetics and functional genomics*. Internist (Berl), 2005. **46**(7): p. 759-768.
 31. Evgenov, O.V., Pacher, P., Schmidt, P.M., Hasko, G., Schmidt, H.H. and Stasch, J.P., *NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential*. Nat Rev Drug Discov, 2006. **5**(9): p. 755-768.
 32. Feil, R., Feil, S. and Hofmann, F., *A heretical view on the role of NO and cGMP in vascular proliferative diseases*. Trends Mol Med, 2005. **11**(2): p. 71-75.
 33. Gaine, S.P. and Rubin, L.J., *Primary pulmonary hypertension*. Lancet, 1998. **352**(9129): p. 719-725.

-
34. Galie, N., Ghofrani, H.A., Torbicki, A., Barst, R.J., Rubin, L.J., Badesch, D., Fleming, T., Parpia, T., Burgess, G., Branzi, A., Grimminger, F., Kurzyna, M. and Simonneau, G., *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2005. **353**(20): p. 2148-2157.
35. Galie, N., Torbicki, A., Barst, R., Darteville, P., Haworth, S., Higenbottam, T., Olschewski, H., Peacock, A., Pietra, G., Rubin, L.J., Simonneau, G., Priori, S.G., Garcia, M.A., Blanc, J.J., Budaj, A., Cowie, M., Dean, V., Deckers, J., Burgos, E.F., Lekakis, J., Lindahl, B., Mazzotta, G., McGregor, K., Morais, J., Oto, A., Smiseth, O.A., Barbera, J.A., Gibbs, S., Hoeper, M., Humbert, M., Naeije, R. and Pepke-Zaba, J., *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2004. **25**(24): p. 2243-2278.
36. Ghofrani, H.A., Pepke-Zaba, J., Barbera, J.A., Channick, R., Keogh, A.M., Gomez-Sanchez, M.A., Kneussl, M. and Grimminger, F., *Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 68S-72S.
37. Ghofrani, H.A., Rose, F., Schermuly, R.T., Olschewski, H., Wiedemann, R., Kreckel, A., Weissmann, N., Ghofrani, S., Enke, B., Seeger, W. and Grimminger, F., *Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(1): p. 158-164.
38. Ghofrani, H.A., Rose, F., Schermuly, R.T., Olschewski, H., Wiedemann, R., Weissmann, N., Schudt, C., Tenor, H., Seeger, W. and Grimminger, F., *Amplification of the pulmonary vasodilatory response to inhaled iloprost by subthreshold phosphodiesterase types 3 and 4 inhibition in severe pulmonary hypertension*. Crit Care Med, 2002. **30**(11): p. 2489-2492.
39. Ghofrani, H.A., Voswinckel, R., Reichenberger, F., Olschewski, H., Haredza, P., Karadas, B., Schermuly, R.T., Weissmann, N., Seeger, W. and Grimminger, F., *Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(7): p. 1488-1496.
40. Ghofrani, H.A., Voswinckel, R., Reichenberger, F., Weissmann, N., Schermuly, R.T., Seeger, W. and Grimminger, F., *Hypoxia- and non-hypoxia-related pulmonary hypertension - established and new therapies*. Cardiovasc Res, 2006. **72**(1): p. 30-40.
41. Ghofrani, H.A., Wiedemann, R., Rose, F., Olschewski, H., Schermuly, R.T., Weissmann, N., Seeger, W. and Grimminger, F., *Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. Ann Intern Med, 2002. **136**(7): p. 515-522.

-
42. Ghofrani, H.A., Wiedemann, R., Rose, F., Schermuly, R.T., Olschewski, H., Weissmann, N., Gunther, A., Walmrath, D., Seeger, W. and Grimminger, F., *Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial*. Lancet, 2002. **360**(9337): p. 895-900.
43. Gladwin, M.T., Sachdev, V., Jison, M.L., Shizukuda, Y., Plehn, J.F., Minter, K., Brown, B., Coles, W.A., Nichols, J.S., Ernst, I., Hunter, L.A., Blackwelder, W.C., Schechter, A.N., Rodgers, G.P., Castro, O. and Ognibene, F.P., *Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease*. N Engl J Med, 2004. **350**(9): p. 886-895.
44. Hachulla, E., Gressin, V., Guillemin, L., Carpentier, P., Diot, E., Sibilia, J., Kahan, A., Cabane, J., Frances, C., Launay, D., Mouthon, L., Allanore, Y., Tiev, K.P., Clerson, P., de Groote, P. and Humbert, M., *Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(12): p. 3792-3800.
45. Hamad, A.M., Clayton, A., Islam, B. and Knox, A.J., *Guanylyl cyclases, nitric oxide, natriuretic peptides, and airway smooth muscle function*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003. **285**(5): p. L973-L983.
46. Hanson, K.A., Burns, F., Rybalkin, S.D., Miller, J.W., Beavo, J. and Clarke, W.R., *Developmental changes in lung cGMP phosphodiesterase-5 activity, protein, and message*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(1): p. 279-288.
47. Hanson, K.A., Ziegler, J.W., Rybalkin, S.D., Miller, J.W., Abman, S.H. and Clarke, W.R., *Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cGMP phosphodiesterase activity*. Am J Physiol, 1998. **275**(5 Pt 1): p. L931-L941.
48. Henk, C.B., Gabriel, H., Fleischmann, D., Schoder, M. and Mostbeck, G.H., *Pulmonary hypertension and cor pulmonale*. Radiologe, 1997. **37**(5): p. 388-401.
49. Hlastala, M.P., *Multiple inert gas elimination technique*. J Appl Physiol, 1984. **56**(1): p. 1-7.
50. Hoeper, M.M., Faulenbach, C., Golpon, H., Winkler, J., Welte, T. and Niedermeyer, J., *Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2004. **24**(6): p. 1007-1010.
51. Hoeper, M.M., Olschewski, H., Ghofrani, H.A., Wilkens, H., Winkler, J., Borst, M.M., Niedermeyer, J., Fabel, H. and Seeger, W., *A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(1): p. 176-182.

52. Hoeper, M.M., Taha, N., Bekjarova, A., Gatzke, R. and Spiekerkoetter, E., *Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids*. Eur Respir J, 2003. **22**(2): p. 330-334.
53. Howard, L.S. and Morrell, N.W., *New therapeutic agents for pulmonary vascular disease*. Paediatr Respir Rev, 2005. **6**(4): p. 285-291.
54. Humbert, M., Morrell, N.W., Archer, S.L., Stenmark, K.R., MacLean, M.R., Lang, I.M., Christman, B.W., Weir, E.K., Eickelberg, O., Voelkel, N.F. and Rabinovitch, M., *Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 13S-24S.
55. Humbert, M., Nunes, H., Sitbon, O., Parent, F., Herve, P. and Simonneau, G., *Risk factors for pulmonary arterial hypertension*. Clin Chest Med, 2001. **22**(3): p. 459-475.
56. Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V., Yaici, A., Weitzenblum, E., Cordier, J.F., Chabot, F., Dromer, C., Pison, C., Reynaud-Gaubert, M., Haloun, A., Laurent, M., Hachulla, E. and Simonneau, G., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(9): p. 1023-1030.
57. Humbert, M., Sitbon, O. and Simonneau, G., *Treatment of pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2004. **351**(14): p. 1425-1436.
58. Ichinose, F., Roberts, J.D., Jr. and Zapol, W.M., *Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential*. Circulation, 2004. **109**(25): p. 3106-3111.
59. Kelly, L.K., Wedgwood, S., Steinhorn, R.H. and Black, S.M., *Nitric oxide decreases endothelin-1 secretion through the activation of soluble guanylate cyclase*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004. **286**(5): p. L984-L991.
60. Knowles, R.G. and Moncada, S., *Nitric oxide synthases in mammals*. Biochem J, 1994. **298** (Pt 2): p. 249-258.
61. Kuebler, W.M. and Kuppe, H., *Cellular pathophysiology of pulmonary hypertension*. Z Herz-, Thorax- und Gefäßchir, 2002. **16**(3): p. 100-113.
62. Kwak, Y.L., Jones, K.A., Warner, D.O. and Perkins, W.J., *NO responsiveness in pulmonary artery and airway smooth muscle: the role of cGMP regulation*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006. **290**(1): p. L200-L208.

-
63. Lane, K.B., Machado, R.D., Pauciulo, M.W., Thomson, J.R., Phillips, J.A., 3rd, Loyd, J.E., Nichols, W.C. and Trembath, R.C., *Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium*. Nat Genet, 2000. **26**(1): p. 81-84.
64. Lee, S.D., Lee, D.S., Chun, Y.G., Paik, S.H., Kim, W.S., Kim, D.S., Kim, W.D., Tudor, R.M. and Voelkel, N.F., *Transforming growth factor-beta1 induces endothelin-1 in a bovine pulmonary artery endothelial cell line and rat lungs via cAMP*. Pulm Pharmacol Ther, 2000. **13**(6): p. 257-265.
65. Leuchte, H.H., Schwaiblmair, M., Baumgartner, R.A., Neurohr, C.F., Kolbe, T. and Behr, J., *Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension*. Chest, 2004. **125**(2): p. 580-586.
66. Li, D., Zhou, N. and Johns, R.A., *Soluble guanylate cyclase gene expression and localization in rat lung after exposure to hypoxia*. Am J Physiol, 1999. **277**(4 Pt 1): p. L841-L847.
67. Lucas, K.A., Pitari, G.M., Kazerounian, S., Ruiz-Stewart, I., Park, J., Schulz, S., Chepenik, K.P. and Waldman, S.A., *Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP*. Pharmacol Rev, 2000. **52**(3): p. 375-414.
68. Machado, R.D., Aldred, M.A., James, V., Harrison, R.E., Patel, B., Schwalbe, E.C., Gruenig, E., Janssen, B., Koehler, R., Seeger, W., Eickelberg, O., Olschewski, H., Elliott, C.G., Glissmeyer, E., Carlquist, J., Kim, M., Torbicki, A., Fijalkowska, A., Szewczyk, G., Parma, J., Abramowicz, M.J., Galie, N., Morisaki, H., Kyotani, S., Nakanishi, N., Morisaki, T., Humbert, M., Simonneau, G., Sitbon, O., Soubrier, F., Coulet, F., Morrell, N.W. and Trembath, R.C., *Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension*. Hum Mutat, 2006. **27**(2): p. 121-132.
69. Machado, R.F., Londhe Nerkar, M.V., Dweik, R.A., Hammel, J., Janocha, A., Pyle, J., Laskowski, D., Jennings, C., Arroliga, A.C. and Erzurum, S.C., *Nitric oxide and pulmonary arterial pressures in pulmonary hypertension*. Free Radic Biol Med, 2004. **37**(7): p. 1010-1017.
70. Mantovani, A., Garlanda, C., Introna, M. and Vecchi, A., *Regulation of endothelial cell function by pro- and anti-inflammatory cytokines*. Transplant Proc, 1998. **30**(8): p. 4239-4243.
71. Masuyama, H., Tsuruda, T., Kato, J., Imamura, T., Asada, Y., Stasch, J.P., Kitamura, K. and Eto, T., *Soluble guanylate cyclase stimulation on cardiovascular remodeling in angiotensin II-induced hypertensive rats*. Hypertension, 2006. **48**(5): p. 972-978.

-
72. McLaughlin, V.V. and McGoon, M.D., *Pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2006. **114**(13): p. 1417-1431.
73. Michelakis, E., Tymchak, W., Lien, D., Webster, L., Hashimoto, K. and Archer, S., *Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide*. Circulation, 2002. **105**(20): p. 2398-2403.
74. Murthy, K.S., *Activation of phosphodiesterase 5 and inhibition of guanylate cyclase by cGMP-dependent protein kinase in smooth muscle*. Biochem J, 2001. **360**(Pt 1): p. 199-208.
75. Murthy, K.S., *Modulation of soluble guanylate cyclase activity by phosphorylation*. Neurochem Int, 2004. **45**(6): p. 845-851.
76. Olschewski, H., Ghofrani, A., Enke, B., Reichenberger, F., Voswinckel, R., Kreckel, A., Ghofrani, S., Wiedemann, R., Schulz, R., Grimminger, F. and Seeger, W., *Therapy of pulmonary arterial hypertension*. Internist (Berl), 2005. **46**(3): p. 341-349.
77. Olschewski, H., Ghofrani, H.A., Schmehl, T., Winkler, J., Wilkens, H., Hoper, M.M., Behr, J., Kleber, F.X. and Seeger, W., *Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group*. Ann Intern Med, 2000. **132**(6): p. 435-443.
78. Olschewski, H., Hoeper, M.M., Borst, M.M., Ewert, R., Grunig, E., Kleber, F.X., Kopp, B., Opitz, C., Reichenberger, F., Schmeisser, A., Schranz, D., Schulze-Neick, I., Wilkens, H., Winkler, J. and Worth, H., *Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension*. Pneumologie, 2006. **60**(12): p. 749-771.
79. Olschewski, H., Seeger, W. and Grimminger, F., *Physiology and physiopathology of the pulmonary circulation*. Internist (Berl), 1999. **40**(7): p. 696-709.
80. Papakonstantinou, E., Aletras, A.J., Roth, M., Tamm, M. and Karakiulakis, G., *Hypoxia modulates the effects of transforming growth factor-beta isoforms on matrix-formation by primary human lung fibroblasts*. Cytokine, 2003. **24**(1-2): p. 25-35.
81. Peacock, A.J., Murphy, N.F., McMurray, J.J., Caballero, L. and Stewart, S., *An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2007. **30**(1): p. 104-109.
82. Pietra, G.G., Capron, F., Stewart, S., Leone, O., Humbert, M., Robbins, I.M., Reid, L.M. and Tuder, R.M., *Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 25S-32S.

83. Plastiras, S.C., Karadimitrakakis, S.P., Kampolis, C., Moutsopoulos, H.M. and Tzelepis, G.E., *Determinants of pulmonary arterial hypertension in scleroderma*. Semin Arthritis Rheum, 2007. **36**(6): p. 392-396.
84. Poulos, T.L., *Soluble guanylate cyclase*. Curr Opin Struct Biol, 2006. **16**(6): p. 736-743.
85. Roca, J. and Wagner, P.D., *Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 1. Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique*. Thorax, 1994. **49**(8): p. 815-824.
86. Rubin, L.J., *Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2004. **126**(1 Suppl): p. 7S-10S.
87. Rubin, L.J. and Badesch, D.B., *Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension*. Ann Intern Med, 2005. **143**(4): p. 282-292.
88. Ruiz-Stewart, I., Tiyyagura, S.R., Lin, J.E., Kazerounian, S., Pitari, G.M., Schulz, S., Martin, E., Murad, F. and Waldman, S.A., *Guanylyl cyclase is an ATP sensor coupling nitric oxide signaling to cell metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(1): p. 37-42.
89. Ruiz, M.J., Escribano, P., Delgado, J.F., Jimenez, C., Tello, R., Gomez, M.A. and de la Calzada, C.S., *Efficacy of sildenafil as a rescue therapy for patients with severe pulmonary arterial hypertension and given long-term treatment with prostanoids: 2-year experience*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(11): p. 1353-1357.
90. Runo, J.R. and Loyd, J.E., *Primary pulmonary hypertension*. Lancet, 2003. **361**(9368): p. 1533-1544.
91. Russwurm, M. and Koesling, D., *NO activation of guanylyl cyclase*. EMBO J, 2004. **23**(22): p. 4443-4450.
92. Sastry, B.K., *Pharmacologic treatment for pulmonary arterial hypertension*. Curr Opin Cardiol, 2006. **21**(6): p. 561-568.
93. Schermuly, R.T., Gunther, A., Weissmann, N., Ghofrani, H.A., Seeger, W., Grimminger, F. and Walrmath, D., *Differential impact of ultrasonically nebulized versus tracheal-instilled surfactant on ventilation-perfusion (VA/Q) mismatch in a model of acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(1): p. 152-159.

-
94. Schermuly, R.T., Yilmaz, H., Ghofrani, H.A., Woyda, K., Pullamsetti, S., Schulz, A., Gessler, T., Dumitrascu, R., Weissmann, N., Grimminger, F. and Seeger, W., *Inhaled iloprost reverses vascular remodeling in chronic experimental pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(3): p. 358-363.
95. Schmidt, P.M., Rothkegel, C., Wunder, F., Schroder, H. and Stasch, J.P., *Residues stabilizing the heme moiety of the nitric oxide sensor soluble guanylate cyclase*. Eur J Pharmacol, 2005. **513**(1-2): p. 67-74.
96. Schmidt, P.M., Schramm, M., Schroder, H., Wunder, F. and Stasch, J.P., *Identification of residues crucially involved in the binding of the heme moiety of soluble guanylate cyclase*. J Biol Chem, 2004. **279**(4): p. 3025-3032.
97. Simonneau, G., Barst, R.J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R.C., Keogh, A., Oudiz, R., Frost, A., Blackburn, S.D., Crow, J.W. and Rubin, L.J., *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(6): p. 800-804.
98. Simonneau, G., Galie, N., Rubin, L.J., Langleben, D., Seeger, W., Domenighetti, G., Gibbs, S., Lebrec, D., Speich, R., Beghetti, M., Rich, S. and Fishman, A., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 5S-12S.
99. Sinnaeve, P., Chiche, J.D., Nong, Z., Varenne, O., Van Pelt, N., Gillijns, H., Collen, D., Bloch, K.D. and Janssens, S., *Soluble guanylate cyclase alpha(1) and beta(1) gene transfer increases NO responsiveness and reduces neointima formation after balloon injury in rats via antiproliferative and antimigratory effects*. Circ Res, 2001. **88**(1): p. 103-109.
100. Sitbon, O., Humbert, M., Jagot, J.L., Taravella, O., Fartoukh, M., Parent, F., Herve, P. and Simonneau, G., *Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 1998. **12**(2): p. 265-270.
101. Sitbon, O., Humbert, M., Jais, X., Ioos, V., Hamid, A.M., Provencher, S., Garcia, G., Parent, F., Herve, P. and Simonneau, G., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2005. **111**(23): p. 3105-3111.
102. Sitbon, O., McLaughlin, V.V., Badesch, D.B., Barst, R.J., Black, C., Galie, N., Humbert, M., Rainisio, M., Rubin, L.J. and Simonneau, G., *Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol*. Thorax, 2005. **60**(12): p. 1025-1030.

103. Speich, R., Jenni, R., Opravil, M., Pfab, M. and Russi, E.W., *Primary pulmonary hypertension in HIV infection*. Chest, 1991. **100**(5): p. 1268-1271.
104. Stasch, J.P., Schmidt, P.M., Nedvetsky, P.I., Nedvetskaya, T.Y., H, S.A., Meurer, S., Deile, M., Taye, A., Knorr, A., Lapp, H., Muller, H., Turgay, Y., Rothkegel, C., Tersteegen, A., Kemp-Harper, B., Muller-Esterl, W. and Schmidt, H.H., *Targeting the heme-oxidized nitric oxide receptor for selective vasodilatation of diseased blood vessels*. J Clin Invest, 2006. **116**(9): p. 2552-2561.
105. Stenmark, K.R., Davie, N., Frid, M., Gerasimovskaya, E. and Das, M., *Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling*. Physiology (Bethesda), 2006. **21**: p. 134-145.
106. Stenmark, K.R., Fagan, K.A. and Frid, M.G., *Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms*. Circ Res, 2006. **99**(7): p. 675-691.
107. Straub, A., Stasch, J.P., Alonso-Alija, C., Benet-Buchholz, J., Ducke, B., Feurer, A. and Furstner, C., *NO-independent stimulators of soluble guanylate cyclase*. Bioorg Med Chem Lett, 2001. **11**(6): p. 781-784.
108. Strauss, B.H. and Rabinovitch, M., *Adventitial fibroblasts: defining a role in vessel wall remodeling*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000. **22**(1): p. 1-3.
109. Thomson, J.R. and Trembath, R.C., *Primary pulmonary hypertension: the pressure rises for a gene*. J Clin Pathol, 2000. **53**(12): p. 899-903.
110. Voelkel, N.F., Quaife, R.A., Leinwand, L.A., Barst, R.J., McGoon, M.D., Meldrum, D.R., Dupuis, J., Long, C.S., Rubin, L.J., Smart, F.W., Suzuki, Y.J., Gladwin, M., Denholm, E.M. and Gail, D.B., *Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure*. Circulation, 2006. **114**(17): p. 1883-1891.
111. Voswinckel, R., Enke, B., Reichenberger, F., Kohstall, M., Kreckel, A., Krick, S., Gall, H., Gessler, T., Schmehl, T., Ghofrani, H.A., Schermuly, R.T., Grimminger, F., Rubin, L.J., Seeger, W. and Olschewski, H., *Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(8): p. 1672-1681.
112. Walmrath, D., Schermuly, R., Pilch, J., Grimminger, F. and Seeger, W., *Effects of inhaled versus intravenous vasodilators in experimental pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 1997. **10**(5): p. 1084-1092.

- 113. Wort, S.J., Woods, M., Warner, T.D., Evans, T.W. and Mitchell, J.A., *Endogenously released endothelin-1 from human pulmonary artery smooth muscle promotes cellular proliferation: relevance to pathogenesis of pulmonary hypertension and vascular remodeling*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001. **25**(1): p. 104-110.
- 114. Yem, J.S., Turner, M.J., Baker, A.B., Young, I.H. and Crawford, A.B., *A tidally breathing model of ventilation, perfusion and volume in normal and diseased lungs*. Br J Anaesth, 2006. **97**(5): p. 718-731.
- 115. Zabel, U., Kleinschnitz, C., Oh, P., Nedvetsky, P., Smolenski, A., Muller, H., Kronich, P., Kugler, P., Walter, U., Schnitzer, J.E. and Schmidt, H.H., *Calcium-dependent membrane association sensitizes soluble guanylyl cyclase to nitric oxide*. Nat Cell Biol, 2002. **4**(4): p. 307-311.
- 116. Zabel, U., Weeger, M., La, M. and Schmidt, H.H., *Human soluble guanylate cyclase: functional expression and revised isoenzyme family*. Biochem J, 1998. **335** (Pt 1): p. 51-57.
- 117. Zink, W. and Graf, B.M., *The pulmonary artery catheter*. Anaesthesist, 2001. **50**(8): p. 623-642; quiz 643-645.

16. Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündliche Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

17. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Werner Seeger für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und für das mir entgegengebrachte Vertrauen. Besonderen Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Robert Voswinckel für die wertvollen wissenschaftlichen Anregungen und Hilfestellungen bei der Umsetzung und Fertigstellung der Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung sowie die zahlreichen Hilfestellungen bei der klinischen Tätigkeit im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchungen bei allen Ärzten und dem gesamten Team der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie der Pneumologie der Medizinischen Klinik II der Justus-Liebig-Universität Gießen bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Dr. med. Werner Seeger, Prof. Dr. med. Ardeschir Ghofrani und den Verantwortlichen von Bayer HealthCare AG, ohne welche diese klinische Studie nicht möglich gewesen wäre.

Mein aufrichtiger Dank gilt insbesondere allen Patienten, die vertrauensvoll an der Studie teilgenommen haben und einen großen Stellenwert im Rahmen von Forschung und Wissenschaft bei der Etablierung neuer medikamentöser Therapieoptionen bei pulmonaler Hypertonie besitzen.

Herzlichsten Dank gebührt meinen Eltern und meiner Familie, insbesondere für ihre Geduld, Aufmunterungen und Unterstützung während meines Studiums und bei dieser Dissertation. Ohne sie hätte ich all dies nicht erreichen können.

18. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus der Version der Arbeit entfernt.